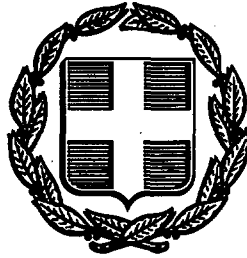


ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ 7 ΑΠΡΙΛΙΟΥ 1992	ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΦΥΛΛΟΥ 233

ΥΠΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ & ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

Αριθ. Α6α/9392/91

Εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την αντίστοιχη κοινοτική στο τομέα της παραγωγής, της εισαγωγής και της κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων και επέκταση του πεδίου εφαρμογής της στα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που συνίσταται σε εμβόλια, τοξίνες, όρους και αλλεργιογόνα.

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΕΩΝ

Έχοντες υπόψη:

1. Τις διατάξεις:

α) του άρθρου 1 παρ. 1 και παρ. 3 του Ν. 1338 «περί εφαργογής του Κοινοτικού δικαίου » (ΦΕ 34/Α'/17.3.83) όπως τροποποιήθηκε από το άρθρο 6 του Ν. 1440/84 (ΦΕΚ 70/Α'/21.5.84) «Συμμετοχή της Ελλάδας στο Κεφάλαιο, στα αποθεματικά και στις προβλέψεις της Ευρωπ. Τράπεζας Επενδύσεων, στο Κεφάλαιο της Ευρωπ. Κοινότητας, Άνθρακος και Χάλυβος και τον Οργανισμό Εφοδιασμού της «EURATOM» καθώς και του άρθρου 65 του Ν. 1892/90 (ΦΕΚ 101/Α).

β) Των άρθρων 2 παρ. 2 περίπτ. α και β και άρθρο 14 παρ. 4 εδ. 1 του Ν. 1316/83 «ίδρυση οργάνωση και αρμοδιότητες του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) της Εθνικής Φαρμακοβιομηχανίας (ΕΦ) της Κρατικής Φαρμακαποθήκης (ΚΦ) και τροποποίηση και συμπλήρωση της Φαρμακευτικής Νομοθεσίας και άλλες διατάξεις» ΦΕΚ 3/τ.α.'/11.1.83).

2. Την αριθ. Ο – 759/28.8.91 εισήγηση του ΔΣ/ΕΟΦ.

3. Την κοινή απόφαση του Πρωθυπουργού και του Υπουργού Εθνικής Οικονομίας υπ' αριθμ. Υ. 1687/17.2.1992 «Καθορισμός αρμοδιοτήτων των Υφυπουργών Εθνικής Οικονομίας» (ΦΕΚ Β 104), αποφασίζουμε:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α'

Γενικές διατάξεις

Άρθρο 1

Σκοποί

1. Οι διατάξεις αυτής της υπουργικής απόφασης αποσκοπούν στην προσαρμογή της Ελληνικής Νομοθεσίας στον τομέα της παραγωγής της εισαγωγής και της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων προς τις διατάξεις των οδηγιών.

α) 65/65ΕΟΚ, της 26 Ιανουρίου 1965 «περί προσεγγίσεως των Νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα» (Ειδ. Εκδ. 13 τόμος 001 σελ. 25).

β) 75/318/ΕΟΚ, της 20 Μαρτίου 1975 «περί της προσεγγίσεως των Νομοθεσιών των κρατών μελών που αφορούν στις αναλυτικές, ταξικοφαρμακολογικές και κλινικές προδιαγραφές και πρωτόκολλα του τομέα των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων» (Ειδ Εκδ. 13 τόμος 003 σελ. 54).

γ) 75/319/ΕΟΚ, της 20 Μαΐου 1975» περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα» (Ειδ. Εκδ. 13 τόμος 003 σελ. 66).

δ) 78/25/ΕΟΚ της 12 Δεκεμβρίου 1977 «περί της προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για του χρωματισμό» (Ειδ. Εκδ. 13 τόμος 007 σελ. 34).

ε) 78/420/ΕΟΚ της 2 Μαΐου 1978 περί τροποποιήσεως της δευτέρας οδηγίας αριθ. 75/319/ΕΟΚ «περί προσεγγίσεως των νομοθετικών κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα» (Ειδ. Εκδ. 13 τόμος 007 σέλ. 118).

στ) 81/464/ΕΟΚ της 24 Ιουνίου 1981 «περί τροποποιήσεως της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ «περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για τον χρωματισμό» (EEL 188/33/4.7.1981).

ζ) 83/570/ΕΟΚ της 26 Οκτωβρίου 1983 «για την τροποποίηση των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ, 75/318/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ σχετικά με την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα» (EEL 332/1/28.11.83).

η) 83/571/ΕΟΚ, της 26 Οκτωβρίου 1983 σχετικά με τις δοκιμές των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων για τη θέση τους στην κυκλοφορία. (EEL 332/11/28.11.83).

θ) 87/21/ΕΟΚ της 22ας Δεκεμβρίου 1986 για την τροποποίηση της οδηγίας 65/65/ΕΟΚ περί της προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα (EEL.15/36 της 17.1.87).

ι) 89/341/ΕΟΚ της 3ης Μαΐου 1989 για την τροποποίηση των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ, 75/318//ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ περί της προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με τα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα (EEL 142/11/της 25.5.1989).

ια) 89/342/ΕΟΚ για τη διεύρυνση που πεδίου εφαρμογής των οδηγιών 65/65/ΕΟΚ και 75/319/ΕΟΚ και για τη θέσπιση προσθέτων διατάξεων για τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που συνιστάται σε εμβόλια, τοξίνες, ορούς και αλλεργιογόνα (EEL 142/14της 25.5.1989).

ιβ) 91/507/ΕΟΚ (EEL 270/32 της 26.9.91).

2. Οι διατάξεις αυτής της υπουργικής απόφασης ισχύουν για τα φαρμακευτικά προϊόντα, που χορηγούνται σε ανθρώπους όπως αυτά ορίζονται στο άρθρο 2 της παρούσης τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται σε ανθρώπους τα οποία συνίστανται σε εμβόλια, τοξίνες, ορούς ή αλλεργιογόνα προϊόντα και προορίζονται να κυκλοφορήσουν στην Ελλάδα.

Άρθρο 2

Ορισμοί και πεδίο εφαρμογής

Σ' αυτή την υπουργική απόφαση χρησιμοποιούνται οι έννοιες που ακολουθούν, ως εξής:

α) Φαρμακευτικό προϊόν είναι κάθε φάρμακο παρασκευασμένο εκ των προτέρων που τίθεται σε κυκλοφορία από ειδική ονομασία και σε ειδική συσκευασία.

β) Φάρμακο είναι κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που εμφανίζεται ότι έχει θεραπευτικές ή προφυλακτικές ιδιότητες για τις ασθένειες των ανθρώπων ή των ζώων.

Φάρμακο θεωρείται επίσης κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που μπορεί να χορηγηθεί σε ανθρώπους ή ζώα για ιατρική διάγνωση ή για να αποκατασταθούν, να βελτιωθούν ή να τροποποιηθούν οργανικές λειτουργίες σε ανθρώπους ή ζώα.

γ) Ουσία είναι κάθε ύλη ανεξάρτητα την προέλευσή της, που μπορεί να είναι:

Ανθρώπινη, π.χ. το ανθρώπινο αίμα και τα παράγωγά τους, ζωϊκή, π.χ. ζωϊκές εκκρίσεις, τοξίνες, ουσίες που λαμβάνονται με εκχύλιση και παράγωγα του αίματος των ζώων, φυτική, π.χ. τα μέρη των φυτών, φυτικές εκκρίσεις και ουσίες που λαμβάνονται με εκχύλιση.

Χημική, π.χ. χημικές ύλες που προέρχονται από τη φύση και χημικά προϊόντα που προκύπτουν από χημική μετατροπή ή σύνθεση.

δ) Αλλεργιογόνο προϊόν είναι κάθε προϊόν το οποίο προορίζεται για την ταυτοποίηση ή την πρόσκληση μιας ειδικής επίκτητης μεταβολής της ανοσολογικής ανταπόκρισης σε κάποιο αλλεργιογόνο παράγοντα.

ε) Εμβόλια, τοξίνες και οροί τα εμβόλια, τοξίνες και οροί όπως ορίζονται στο παράρτημα viii της παρούσης Απόφασης.

στ) υπεύθυνος κυκλοφορίας είναι το πρόσωπο στο όνομα του οποίου εκδίδεται η άδεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος.

ζ) Γαλληνικό σκεύασμα εκτός φαρμακοποιΐας (Magistral tormuya):
κάθε φαρμακευτικό προϊόν παρασκευασμένο στο φαρμακείο σύμφωνα με συνταγή προορισμένη για συγκεκριμένο ασθενή.

η) Γαληνικό σκεύασμα της ισχύουσας φαρμακοποιΐας (officlal formula) κάθε φαρμακευτικό προϊόν παρασκευασμένο στο φαρμακείο σύμφωνα με τις προδιαγραφές Ελληνικής φαρμοκοποιΐας ή ενός ΚΜ ή τρίτης χώρας και προοριζόμενο να χορηγηθεί απ' ευθείας στους ασθενείς που προμηθεύονται φάρμακα από το φαρμακείο αυτό.

Πεδίο εφαρμογής.

1. Οι διατάξεις του κεφαλαίου 2 εφαρμόζονται στα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση τα οποία προορίζονται να κυκλοφορήσουν στην Ελλάδα όπως ορίζονται στο άρθρο 2 επιφυλασσομένων των διατάξεων του άρθρου 3 παρ. 2.

2. Οι διατάξεις του Κεφαλαίου 2 εφαρμόζονται και για τα φαρμακευτικά προϊόντα βιομηχανικής παρασκευής για τα οποία ο ΕΟΦ επιτρέπει την κυκλοφορία καίτοι δεν ανταποκρίνονται στον ορισμό των φαρμάκων.

3. Οι διατάξεις του Κεφαλαίου 2 δεν εφαρμόζονται στα γαληνικά σκευάσματα εκτός φαρμακοποιΐας και στα γαληνικά σκευάσματα της ισχύουσας φαρμακοποιΐας στα φαρμακευτικά προϊόντα που για μελέτες που σχετίζονται με την έρευνα και την ανάπτυξη για ενδιάμεσα προϊόντα που προορίζονται για μεταγενέστερη βιομηχανική επεξεργασία από τον εγκεκριμένο παρασκευαστή.

Ο ΕΟΦ μπορεί σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία και προκειμένου να ανταποκριθεί σε ειδικές ανάγκες, να εξαιρέσει από την εφαρμογή των κεφαλαίων 2 έως και 5 τα φάρμακα που χορηγούνται κατόπιν ιατρικά ενδεδειγμένης συνταγής και έχουν παρασκευασθεί σύμφωνα με οριζόμενο από γιατρό προδιαγραφές και προορίζονται να χορηγηθούν σε ασθενείς του και μόνο υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη. Ειδικά για την περίπτωση συνταγογράφησης μιγμάτων αλλεργογόνων, δεν είναι δυνατή η αναγραφή πέραν των τεσσάρων (4) αλλεργιογόνων και μέχρι έξη (6) για την περίπτωση των αχροστωδών (grasses).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Κυκλοφορία φαρμακευτικών προϊόντων

Άρθρο 3

Άδεια κυκλοφορίας

1. Η κυκλοφορία των φαρμακευτικών προϊόντων επιτρέπεται μόνο με σχετική άδεια που χορηγεί ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) μετά από αίτηση του υπεύθυνου κυκλοφορίας.

2. Η αίτηση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να συνοδεύεται από τα ακόλουθα πληροφοριακά σχοιχεία και έγγραφα:

α) Το όνομα ή την εταιρική επωνυμία, τη διεύθυνση ή την έδρα του υπεύθυνου για την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος

β) Την ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος που μπορεί να είναι η εμπορική (φανταστική) ονομασία ή κοινόχρηστη ονομασία συνοδευόμενη από σήμα, ή από το όνομα του παραγωγού ή επιστημονική ονομασία συνοδευόμενη από σήμα, ή από το όνομα του παραγωγού.

Η ονομασία ενός ανοσολογικού αλλεργιογόνου φαρμακευτικού προϊόντος κατά το άρθρο 2 § δ να συνοδεύεται πάντοτε από την κοινόχρηση ή επιστημονική ονομασία των δραστηκών συστατικών.

γ) Την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση όλων των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος με την συνήθη ορολογία, χωρίς τους εμπειρικούς χημικούς τύπους, και με την διεθνή κοινόχρηστη ονομασία (INN) την οποία συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανσιμός Υγείας.

Για τα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση περιλαμβάνει επίσης περιγραφή της βιολογικής δραστηριότητας ή της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και περιλαμβάνει την σύνθεση του προϊόντος εκφραζόμενη σε βιολογική δραστηριότητα ή σε περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες.

δ) συνοπτική περιγραφή του τρόπου παρασκευής του προϊόντος.

ε) Τις θεραπευτικές ενδείξεις, τις αντενδείξεις και τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

στ) Τη δοσολογία, τη φαρμακοτεχνική μορφή, τον τρόπο, την οδό χορήγησης και τη διάρκεια ζωής του.

ζ) Την περιγραφή των μεθόδων ελέγχου οι οποίες εφαρμόζονται από τον παραγωγό, ειδικότερα την ποιοτική και την ποσοτική ανάλυση των πρώτων υλών και του τελικού προϊόντος, τις ειδικές δοκιμασίες, όπως τον έλεγχο στειρότητας, τον έλεγχο πυρετογόνων ουσιών, τον προσδιορισμό των βαρέων μετάλλων, τη μελέτη σταθερότητος, τις βιολογικές δοκιμασίες και τους τοξικολογικούς ελέγχους και τους ελέγχους στα ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας.

φ) Το αποτελέσματα των φυσικοχημικών και βιολογικών ή των μικροβιολογικών προδιαγραφών, των φαρμακολογικών, των τοξικολογικών και των κλινικών μελετών.

Ωστόσο και με την επιφύλαξη του δικαίου που διέπει την προστασία της βιομηχανικής και εμπορικής ιδιοκτησίας.

Ο αιτών δεν υποχρεούται να υποβάλλει τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών και τοξικολογικών μελετών ή τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών εφόσον αποδεικνύει:

1) Είτε ότι το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιωδώς όμοιο με προϊόν που έχει εγκριθεί στην Ελλάδα και ότι ο υπεύθυνος κυκλοφορίας του πρωτοτύπου προϊόντος συναινεί ώστε να γίνει προσφυγή στο πλαίσιο της εξέτασης της παρούσας αιτήσεως, στη φαρμακολογική, τοξικολογική ή κλινική τεκμηρίωση που περιλαμβάνεται στο φάκελο του πρωτοτύπου είτε με βάση λεπτομερή και δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία, η οποία υποβάλλεται σύμφωνα με τα παραρτήματα αυτής της υπουργικής απόφασης ότι το ή τα συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος είναι καθιερωμένης ιατρικής χρήσεως και παρουσιάζουν αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας.

Είτε ότι το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιώδες όμοιο με προϊόν το οποίο έχει εγκριθεί σύμφωνα με τις ισχύουσες κοινοτικές διατάξεις πριν από έξι τουλάχιστον χρόνια στην κοινότητα και κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

Η περίοδος αυτή επεκτείνεται σε δέκα χρόνια όταν πρόκειται για φάρμακο υψηλής τεχνολογίας κατά την έννοια του καταλόγου του τμήματος Α του παραρτήματος της Υπουργικής Απόφασης Α66667/87 ΦΕΚ 388Β'/27.7.87 για την εναρμόνιση της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων υψηλής τεχνολογίας ιδίως εκείνων που παρασκευάζονται με μεθόδους βιοτεχνολογίας ή για φαρμακευτικό προϊόν κατά την έννοια του καταλόγου του τμήματος Β του παραρτήματος της εν λόγω Υπουργικής απόφασης σύμφωνα με την διαδικασία του άρθρου 2 της ιδίας Υπουργικής απόφασης.

Ωστόσο, πρέπει να υποβάλλονται τα αποτελέσματα των κατάλληλων φαρμακολογικών, τοξικολογικών ή και κλινικών μελετών στις περιπτώσεις που το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για διαφορετική θεραπευτική χρήση, ή πρέπει να λαμβάνεται από τον ασθενή με διαφορετικό τρόπο ή με διαφορετική δοσολογία, από αυτή του ήδη κυκλοφορούντος προϊόντος.

Στην περίπτωση ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει γνωστά συστατικά τα οποία όμως δεν έχουν μέχρι στιγμής χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό για θεραπευτικούς σκοπούς πρέπει να υποβάλλονται τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών, τοξικολογικών κλινικών μελε-

τών του συνδυασμού, χωρίς να απαιτείται να υποβάλλεται η σχετική τεκμηρίωση για κάθε μεμονωμένο συστατικό.

θ) Περίληψη των χαρακτηριστικών του φαρμακευτικού προϊόντος, ένα ή περισσότερα δείγματα ή σχέδια της εσωτερικής και της εξωτερικής συσκευασίας του φαρμακευτικού προϊόντος όπως αυτό προορίζεται να κυκλοφορήσει, και την οδηγία χρήσης του.

Η περίληψη των χαρακτηριστικών του φαρμακευτικού προϊόντος περιλαμβάνει τις εξής πληροφορίες.

Την ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος.

Την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά και τα έκδοχα των οποίων η γνώση είναι απαραίτητη για τη σωστή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος.

Στην περίπτωση ενός ανοσολογικού φαρμακευτικού προϊόντος η ποσοτική σύνθεση εκφράζεται κατά βάρος, είτε σε διεθνείς μονάδες, είτε σε μονάδες βιολογικής δραστηριότητας, είτε σε ειδική περιεκτικότητα πρωτεΐνων κατά το δυνατόν, ανάλογα με το συγκεκριμένο προϊόν.

Τη φαρμακευτική μορφή του, τις φαρμακολογικές ιδιότητες και εφόσον είναι χρήσιμα για τη θεραπευτική αγωγή, τα στοιχεία φαρμακοκινητικής.

Κλινικές πληροφορίες που αφορούν:

Τις θεραπευτικές ενδείξεις.

Τις αντενδείξεις.

Τις ανεπιθύμητες ενέργειες με τη συχνότητα και τη σοβαρότητα που αυτές εμφανίζονται.

Τις ιδιαιτέρως προφυλάξεις κατά τη χρήση, τη χορήγηση σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης και θηλασμού, τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και ουσίες.

Τη δοσολογία και του τρόπου χορήγησης σε ανήλικες και όταν χρειάζεται σε παιδιά.

Τα συμπτώματα, τα μέτρα επείγουσας αντιμετώπισης και τα αντίδοτα σε περίπτωση υπερδοσολογίας.

Τις ειδικές προειδοποιήσεις, και την επίδραση του φαρμακευτικού προϊόντος στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Για τα ανοσολογικά προϊόντα η περίληψη των χαρακτηριστικών περιλαμβάνει πληροφορίες για τις ειδικές προφυλάξεις που ενδεχομένως πρέπει να λαμβάνουν τα άτομα που χειρίζονται τα ανοσολογικό φαρμακευτικό προϊόν και τα άτομα που το χορηγούν σε ασθενείς, όπως επίσης και τυχόν προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν από τον ασθενή.

Φαρμακευτικές πληροφορίες που αφορούν τις κυριότερες ασυμβατότητες τη διάρκεια σταθερότητας, εάν αυτό είναι αναγκαίο μετά την ανασύσταση του προϊόντος ή αφού έχει ανοιχτεί η εσωτερική συσκευασία του για πρώτη φορά.

Τις ιδιότητες προφυλάξεις για τη φύλαξη του φαρμακευτικού προϊόντος.

Τη φύση και τα συστατικά του περιέκτη εσωτερική συσκευασία.

Ειδικές προφυλάξεις για την απομάκρυνση του μη χρησιμοποιημένων προϊόντων ή των αποβλήτων των προϊόντων αυτών, εφόσον συντρέχει λόγος.

Το όνομα ή την εταιρική επωνυμία και τη διεύθυνση ή την έδρα του υπεύθυνου κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος.

ι) Βεβαίωση της αρμόδιας κρατικής αρχής στη χώρα παραγωγής του φαρμακευτικού προϊόντος ότι ο παραγωγός έχει λάβει στη χώρα του άδεια για την παραγωγή των φαρμακευτικών προϊόντων.

ια) Τις άδειες κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος που έχουν χορηγηθεί σε άλλα κράτη και τις τροποποιήσεις τους.

3. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη παρ. 2 στοιχεία γ,δ, στ, ζ υποβάλλονται από τον ενδιαφερόμενο σύμφωνα με τα παραρτήματα του άρθρου 18 της Υπουργικής απόφασης αυτής.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα κατά την παρ. 2 στοιχεία ζ και η συντάσσονται και υπογράφονται από τους εμπειρογνώμονες κατά το άρθρο 7 αυτής της απόφασης.

4. Κατά την εξέταση της αίτησης η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ:

α) Ελέγχει εάν τα δικαιολογητικά και τα έγγραφα που υποβλήθηκαν με την αίτηση είναι πλήρη και σύμφωνα με αυτά που αναφέρονται στην παρ. 2, και εάν εκπληρώνονται οι προϋποθέσεις για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος.

β) μπορεί να υποβάλλει τα φαρμακευτικό προϊόν, τις πρώτες ύλες του ή άλλα συστατικά του, σε έλεγχο που διεξάγεται από κρατικό εργαστήριο ή εργαστήριο που ορίζεται για το σκοπό αυτό, προκειμένου να βεβαιωθεί ότι οι μέθοδοι ελέγχου τις οποίες εφαρμόζει ο παραγωγός και οι οποίες περιγράφονται στο άρθρο 3 παρ. 2 στοιχείο ζ είναι ικανοποιητικές.

γ) Εφόσον το κρίνει απαραίτητο καλεί τον αιτούντα να συμπληρώσει τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση σύμφωνα με τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 3 παρ. 2.

Στην περίπτωση αυτή, οι προθεσμίες κατά την παρ. 6 αναστέλλονται μέχρι να υποβληθούν τα συμπληρωματικά στοιχεία που ζητήθηκαν.

Οι προθεσμίες αυτές αναστέλλονται επίσης για το χρονικό διάστημα που παρέχεται στον αιτούντα για να δώσει προφορικές ή γραπτές εξηγήσεις.

5. Αναφορικά με τις μεθόδους ελέγχου που υποβάλλονται κατά το άρθρο 3 παρ. 2 στοιχεία ζ αυτής της Υπουργικής απόφασης, ο υπεύθυνος κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος οφείλει μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας να λαμβάνει υπόψη του την πρόοδο της επιστήμης και της τεχνολογίας και να εισάγει τις απαραίτητες τροποποιήσεις, ώστε να μπορεί να πραγματοποιείται ο έλεγχος του προϊόντος με την βοήθεια γενικά αναγνωρισμένων επιστημονικών μεθόδων.

Οι τροποποιήσεις αυτές υποβάλλονται στις αρμόδιες υπηρεσίες ΕΟΦ προς έγκριση.

6. Η άδεια κυκλοφορίας χορηγείται από ΕΟΦ εγγράφως μέσα σε 120 ημέρες από την ημερομηνία που υποβλήθηκε ο πλήρης φάκελλος από τον ενδιαφερόμενο και ισχύει για πέντε χρόνια.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις η προθεσμία για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας μπορεί με σχετική γνωστοποίηση που γίνεται προς τον ενδιαφερόμενο πριν την πάροδο των 120 ημερών να παρατείνεται για 90 ακόμη ημέρες.

7. Ο ΕΟΦ γνωστοποιεί στον υπεύθυνο κυκλοφορίας την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος κατά την παρ. 2 στοιχεία 9 όπως αυτή τελικά εγκρίνεται και παίρνει όλα τα κατάλληλα μέτρα για να εξασφαλίζει ότι οι πληροφορίες που παρέχονται κατά την κυκλοφορία του είναι σύμφωνες με αυτές που εγκρίθηκαν με τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος ή μεταγενέστερα.

8. Περίληψη της άδειας κυκλοφορίας δημοσιεύεται στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

9. Η χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας δεν θίγει την αστική και την ποινική ευθύνη του υπευθύνου κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος.

10. Η άδεια κυκλοφορίας δεν χορηγείται και δεν ανανεώνεται, όταν:

α) Τα πληροφορικά στοιχεία και έγγραφα που προσκομίζονται κατά τις παρ.2 και 3 παρουσιάζουν ελλείψεις ή είναι εσφαλμένα ή όταν δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι προβλεπόμενοι έλεγχοι ή τα πληροφοριακά στοιχεία που περιέχονται στο φάκελλο δεν ανταποκρίνονται στην πρόδοο της επιστήμης και της τεχνολογίας.

β) Μετά από αξιολόγηση των στοιχείων που αναφέρονται στην παρ. 2 σύμφωνα με τις διατάξεις που περιγράφονται στο παράρτημα μέρος 3 κεφάλαιο 111 το οποίο συνοδεύει αυτή την Υπουργική απόφαση προέκυψε ότι το φαρμακευτικό προϊόν υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως είναι επικίνδυνο ή επιβλαβές, ή ότι δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ή ότι η αποτελεσματικότητά του δε τεκμηριώνεται επαρκώς από του αιτούνται, ή όταν το φαρμακευτκό προϊόν δεν έχει την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση που δηλώθηκε ή δεν πληρούνται οι προυποθέσεις που αναφέρονται στο άρθρο 7 αυτής της Υπουργικής απόφασης.

γ) Δεν τηρούνται οι προϋποθέσεις παραγωγής και εισαγωγής του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τα άρθρα 10 – 14 αυτής της απόφασης.

11. Η απόφαση του ΕΟΦ, να μην χορηγήσει ή να μην ανανεώσει την άδεια κυκλοφορίας, αιτιολογείται επαρκώς και κοινοποιείται στον ενδιαφερόμενο.

Ο ενδιαφερόμενος μπορεί μέσα σε εξήντα μέρες από την κοινοποίηση της απόφασης να υποβάλλει ένσταση σύμφωνα με τη φαρμακευτική νομοθεσία που ισχύει.

12. Ο υπεύθυνος κυκλοφορίας ενός φαρμακευτικού προϊόντος είναι υποχρεωμένος να ενημερώνει αμέσως τον ΕΟΦ για οποιαδήποτε ενέργειά του, που αφορά την αναστολή διάθεσης ενός προϊόντος στην αγορά την απόσυρση ενός προϊόντος από την αγορά, αναφέροντας τους σχετικούς λόγους, όταν η ενέργεια αυτή αφορά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ή την προστασία της δημόσιας υγείας.

Άρθρο 4

Τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας

Σε περίπτωση μεταβολής ενός ή περισσοτέρων από τα στοιχεία του άρθρου 3 παρ. 2 αυτής της απόφασης, η άδεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος τροποποιείται αναλόγως.

Για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας ο υπεύθυνος κυκλοφορίας υποβάλλει στην αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ τεκμηριωμένη αίτηση για τη μεταβολή των πληροφοριακών στοιχείων και των εγγράφων κατά το άρθρο 3 παρ. 2 αυτής της Υπουργικής απόφασης.

Η τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας εγκρίνεται από τον ΕΟΦ.

Η ημερομηνία λήξης της άδειας κυκλοφορίας δεν επηρεάζεται από τυχόν ενδιάμεσες τροποποιήσεις.

Άρθρο 5

Ανάκληση και αναστολή της άδειας κυκλοφορίας

1. Ο ΕΟΦ αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια κυκλοφορίας φαρμακευτικού προϊόντος όταν προκύπτει ότι:

α) Το προϊόν υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως είναι επικίνδυνο ή επιβλαβές, ή ότι δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα, ή ότι δεν έχει την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση που δηλώθηκε, θεραπευτική αποτελεσματικότητα δεν υπάρχει, όταν διαπιστωθεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει τα επιδιωκόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα.

β) Τα πληροφοριακά στοιχεία που περιέχονται στο φάκελλο σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 3 παρ. 2 είναι εσφαλμένα, ή δεν έχουν τροποποιηθεί σύμφωνα με το άρθρο 4 ή δεν έχουν πραγματοποιηθεί, στο τελικό προϊόν και τα συστατικά του καθώς και στα ενδιάμεσα στάδια της παραγωγής, οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 3 παρ. 2 στοιχεία ζ σύμφωνα με τις μεθόδους που υποβλήθηκαν για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

γ) Μετά από ειδοποίηση και μη συμμόρφωση του υπευθύνου κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος όταν παραβιάζονται οι διατάξεις του άρθρου 9 αυτής της Υπουργικής απόφασης.

2. Οι αποφάσεις περί ανακλήσεως ή αναστολής της άδειας κυκλοφορίας κατά την παρ. 1 πρέπει να αιτιολογούνται επαρκώς και να κοινοποιούνται στον υπεύθυνο κυκλοφορίας.

Ο υπεύθυνος κυκλοφορίας μπορεί μέσα σε 60 ημέρες από την κοινοποίηση της απόφασης να προσφύγει στο (ΑΕΣΥ) Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο.

3. Κάθε απόφαση του ΕΟΦ με την οποία ορίζεται η ανάκληση ή η αναστολή άδειας κυκλοφορίας ή η ακύρωση αυτής της απόφασης γνωστοποιείται στην Επιτροπή Φαρμακευτικών Ιδιοσκευασμάτων των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων.

4. Περίληψη της οριστικής απόφασης για την ανάκληση ή την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας δημοσιεύεται στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Άρθρο 6

Λήξη της ισχύος και ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας

1. Η άδεια κυκλοφορίας λήγει με την πάροδο πέντε ετών από τη χορήγησή της, εκτός εάν προηγουμένως έχει ζητηθεί η ανανέωσή της σύμφωνα με τις διατάξεις της παρ. 2.

2. Για την ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας ο ενδιαφερόμενος υποβάλλει στον ΕΟΦ τρεις τουλάχιστον μήνες πριν λήξει η παλαιά άδεια κυκλοφορίας σχετική αίτηση.

Η αίτηση πρέπει να συνοδεύεται από τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα κατά το άρθρο 3 παρ. 2 αυτής της υπουργικής απόφασης, τα οποία έχουν τροποποιηθεί από το διάστημα που χορηγήθηκε η άδεια κυκλοφορίας ή έγινε η ανανέωσή της.

Τα στοιχεία που υποβάλλονται πρέπει να ανταποκρίνονται στο επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο που υποβάλλεται η αίτηση για την ανανέωση της άδειας κυκλοφορίας.

Οι διατάξεις του άρθρου 3 παρ. 3, 4, 5 και 12 αυτής της απόφασης εφαρμόζονται αναλόγως.

Άρθρο 7

Εμπειρογνώμονες

1. Οι εμπειρογνώμονες έχουν υποχρέωση:

α) Να προβαίνουν στις σχετικές με την ειδικότητά τους εργασίες όπως ανάλυση, τοξικολογικές, φαρμακολογικές και ανάλογες πειραματικές κλινικές μελέτες, και να περιγράφουν αντικειμενικά τα ποιοτικά και ποσοτικά αποτελέσματα που προκύπτουν από αυτές.

β) Να συντάσσουν και να υπογράφουν τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα κατά το άρθρο 3 παρ. 2 στοιχεία ζ' και η' αυτής της υπουργικής απόφασης.

γ) Να αναφέρουν τις παρατηρήσεις τους και ειδικότερα:

– ο αναλυτής, να δηλώνει αν το προϊόν ανταποκρίνεται στη σύνθεση που δηλώθηκε κατά το άρθρο 3 παρ. 2 στοιχείο γ' αυτής της υπουργικής απόφασης και να αιτιολογεί τις μεθόδους ελέγχου που χρησιμοποίησε ο παραγωγός του φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος.

– ο φαρμακολόγος ή ο αντίστοιχος ειδικός να δηλώνει ποια είναι η τοξικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος και ποιες φαρμακολογικές ιδιότητές του έχουν διαπιστωθεί.

– ο κλινικός, να δηλώνει αν έχει επιβεβαιώσει τα αποτελέσματα του φαρμάκου σε ανθρώπους στους οποίους έγινε θεραπευτική αγωγή με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν του οποίου τα στοιχεία ανταποκρίνονται σε αυτή που έχει κατατεθεί από τον αιτούντα σύμφωνα με το άρθρο 3.

Ακόμη να δηλώνει αν το προϊόν είναι καλώς ανεκτό, τη δοσολογία που συνιστά και τις ενδεχόμενες αντενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες.

δ) Εφόσον χρειάζεται να εξηγούν τους λόγους για τους οποίους παραπέμπουν στη βιβλιογραφία κατά το άρθρο 3 παρ. 2 στοιχείο η' αυτής της απόφασης.

2. Οι λεπτομερείς εκθέσεις των εμπειρογνωμόνων αποτελούν τμήμα του φακέλλου που υποβάλλει ο ενδιαφερόμενος στον ΕΟΦ κατά το άρθρο 3 παρ. 2.

3. Οι εμπειρογνώμονες πρέπει να έχουν τα απαραίτητα επιστημονικά και τεχνικά προσόντα για την άσκηση του έργου τους.

Άρθρο 8

Οδηγίες χρήσεως

1. Οι οδηγίες χρήσεως αναφέρονται αποκλειστικά στο συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν στο οποίο εσωκλείονται.

2. Το κείμενο των οδηγιών χρήσεως πρέπει να αναγράφεται στην ελληνική γλώσσα, εκτός εάν πρόκειται για τη σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος, να ανταποκρίνεται στα πληροφοριακά στοιχεία του άρθρου 3 παρ. 2 και να έχει εγκριθεί από τον ΕΟΦ.

3. Οι οδηγίες χρήσεως εσωκλείονται στη συσκευασία κάθε φαρμακευτικού προϊόντος και αναφέρουν τουλάχιστον τα εξής στοιχεία:

α) Το επώνυμο και τη διεύθυνση, ή την εταιρική επωνυμία και τη διεύθυνση ή την έδρα του υπευθύνου κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος και του εργοστασίου παραγωγής.

β) Την ονομασία και την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση του φαρμακευτικού προϊόντος σε δραστικά συστατικά. Εφόσον υπάρχουν διεθνείς κοινόχρηστες ονομασίες (INN) που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας χρησιμοποιούνται αυτές.

γ) Εφόσον δεν υπάρχει αντίθετη απόφαση του ΕΟΦ, τις θεραπευτικές ενδείξεις, τις αντενδείξεις, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τις αλληλεπιδράσεις, τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις κατά τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος. Για την αναγραφή αυτών των στοιχείων λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα των κλινικών και των φαρμακολογικών μελετών κατά το άρθρο 3 παρ. 2 στοιχείο (η) αυτής της απόφασης και η πείρα η οποία έχει αποκτηθεί από τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος μετά την κυκλοφορία του στο εμπόριο.

δ) Οι οδηγίες που αφορούν τη χρήση του φαρμακευτικού προϊόντος ιδιαίτερα τον τρόπο και την οδό χορήγησης,τη διάρκεια θεραπείας και τη συνήθη δοσολογία.

ε) Εφόσον απαιτούνται, τις ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για τη φύλαξη του φαρμακευτικού προϊόντος. Κάθε άλλη πληροφορία πρέπει να διαχωρίζεται σαφώς από αυτές που αναφέρονται στα στοιχεία α-ε.

στ) Είναι υποχρεωτικό να εσωκλείεται φύλλο οδηγιών χρήσεως στη συσκευασία των φαρμακευτικών προϊόντων εκτός εάν όλες οι πληροφορίες που απαιτεί το παρόν άρθρο αναγράφονται επάνω στο φιαλίδιο ή στην εξωτερική συσκευασία.

4. Οι διατάξεις του άρθρου 9 παρ. 6 και 7 εφαρμόζονται αναλόγως.

Άρθρο 9

Επισήμανση

1. Στην εσωτερική και την εξωτερική συσκευασία των φαρμακευτικών προϊόντων αναγράφονται ευανάγνωστα τα εξής στοιχεία:

α) η εμπορική ονομασία και εφόσον δεν υπάρχει, η κοινόχρηστη, ή αν δεν υπάρχει κοινόχρηστη, η επιστημονική ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος. Εφόσον το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μια μόνο δραστική ουσία, η εμπορική ονομασία συνοδεύεται από τη διεθνή κοινόχρηστη ονομασία (INN) της δραστικής ουσίας που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και αν δεν υπάρχει τέτοια ονομασία συνοδεύεται από τη

συνήθη κοινόχρηστη ονομασία της δραστικής ουσίας του φαρμακευτικού προϊόντος. Σε περίπτωση που αναγράφεται η κοινόχρηστη ή η επιστημονική ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος αυτές συνοδεύονται από σήμα ή από το όνομα του παραγωγού.

β) η ποιοτική και η ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά ανά μονάδα λήψης ή επί τοις εκατό, ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή του φαρμακευτικού προϊόντος. Εφόσον υπάρχουν διεθνείς κοινόχρηστες ονομασίες που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, αναγράφονται οι ονομασίες αυτές.

γ) ο αριθμός παρτίδας παραγωγής.

δ) ο αριθμός και η ημερομηνία της τελευταίας άδειας κυκλοφορίας.

ε) το όνομα ή η εταιρική επωνυμία και η διεύθυνση ή η έδρα του υπεύθυνου κυκλοφορίας και κατά περίπτωση του παραγωγού του φαρμακευτικού προϊόντος.

στ) ο τρόπος χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος.

ζ) η ημερομηνία λήξης με τρόπο ώστε να γίνεται κατανοητή από τον καταναλωτή.

η) ιδιαίτερες προφυλάξεις για την φύλαξη του φαρμακευτικού προϊόντος.

θ) ειδικές προφυλάξεις για την απομάκρυνση των μη χρησιμοποιουμένων προϊόντων ή των αποβλήτων των προϊόντων αυτών, εφόσον συντρέχει λόγος.

ι) μόνο στην εξωτερική συσκευασία, η φαρμακοτεχνική μορφή και το περιεχόμενο κατά βάρος, όγκο ή ανά μονάδα λήψης.

Τα στοιχεία στ', ζ' και η' αναγράφονται στην ελληνική γλώσσα. Εφόσον πρόκειται για φύσιγγες, οι ενδείξεις που αναφέρονται στην παρ. 1 στοιχεία α-η αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία. Στην εσωτερική συσκευασία αναγράφονται τα εξής στοιχεία:

α) η ονομασία

β) η ποσότητα των δραστικών συστατικών

γ) η οδός χορήγησης

δ) η ημερομηνία λήξης του φαρμακευτικού προϊόντος και

ε) ο αριθμός παρτίδας.

3. Εφόσον πρόκειται για μικρούς περιέκτες εκτός από φύσιγγες, οι οποίοι περιέχουν μια μόνο δόση και στους οποίους δεν μπορούν να αναγραφούν στοιχεία που αναφέρονται στην παρ. 2, οι διατάξεις της παρ. 1 ισχύουν μόνο για την εξωτερική συσκευασία.

4. Εφόσον πρόκειται για «ναρκωτικά» η εξωτερική και η εσωτερική συσκευασία πρέπει, εκτός από τις ενδείξεις που προβλέπονται στην παρ. 1, να φέρουν ειδικό αναγνωριστικό σημείο σε σχήμα διπλής ταινίας κόκκινου χρώματος.

5. Αν το φαρμακευτικό προϊόν δεν έχει εξωτερική συσκευασία, οι ενδείξεις που αναφέρονται στις παρ. 1, 2, 3 και 4 αναγράφονται στην εσωτερική συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος.

6. Ο ΕΟΦ μπορεί να επιβάλλει την αναγραφή στην εσωτερική ή και την εξωτερική συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος και άλλων στοιχείων εκτός αυτών που αναφέρονται στις παρ. 1-4 όταν αυτά κρίνονται απαραίτητα για την ασφάλεια του καταναλωτή ή για την προστασία της δημόσιας υγείας.

Στα στοιχεία αυτά συμπεριλαμβάνονται ιδιαίτερα οι ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις που σύμφωνα με τα αποτελέσματα των κλινικών και φαρμακολογικών μελετών του άρθρου 3 παρ. 2 ή την πείρα που έχει αποκτηθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψην κατά τη χρήση του.

7. Σε περίπτωση που ο υπεύθυνος κυκλοφορίας δεν τηρεί τις υποχρεώσεις που προβλέπονται στις παρ. 1-6 η άδεια κυκλοφορίας αναστέλλεται ή ανακαλείται. Οι διατάξεις του άρθρου 5 παρ. 2 αυτής της υπουργικής απόφασης εφαρμόζονται αναλόγως.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων

Άρθρο 10

Άδεια παραγωγής

1. Η ολική ή μερική παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων εν Ελλάδι επιτρέπεται μόνο με σχετική άδεια που χορηγεί ο ΕΟΦ μετά από αίτηση του ενδιαφερομένου, εκτός εάν οι σχετικές εργασίες γίνονται από φαρμακοποιούς μέσα σε φαρμακεία και αποσκοπούν αποκλειστικά στη λιανική πώληση του προϊόντος. Η εν λόγω άδεια παραγωγής απαιτείται ακόμη και εάν τα παρασκευαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα προορίζονται για εξαγωγή.

2. Η άδεια κατά την παράγραφο 1 του φαρμακευτικού προϊόντος χορηγείται, εφόσον:

α) καθορίζεται το προϊόν και οι φαρμακευτικές μορφές που πρόκειται να παραχθούν ή να εισαχθούν καθώς και ο τόπος όπου αυτές παράγονται και ελέγχονται.

β) υπάρχουν κατάλληλοι και επαρκείς χώροι, τεχνικός εξοπλισμός, απαραίτητο προσωπικό και δυνατότητες για την παραγωγή, τον έλεγχο και την αποθήκευση του προϊόντος.

γ) υπάρχει ειδικευμένο πρόσωπο με την έννοια του άρθρου 13 αυτής της υπουργικής απόφασης ως υπεύθυνος παραγωγής και ένα δεύτερο ως υπεύθυνος ελέγχου.

Η άδεια παραγωγής δεν χορηγείται εφόσον η αίτηση του ενδιαφερομένου δεν συνοδεύεται από δικαιολογητικά με τα οποία πιστοποιείται ότι εκπληρώνονται τουλάχιστον οι απαιτήσεις των στοιχείων α-γ.

3. Ο ΕΟΦ χορηγεί την άδεια παραγωγής μόνο μετά από έλεγχο ο οποίος διεξάγεται από υπαλλήλους του με κάθε πρόσφορο μέσο για να διαπιστωθεί ότι τα στοιχεία που υποβάλλονται με την αίτηση για την άδεια παραγωγής του φαρμακευτικού προϊόντος είναι ακριβή.

4. Η άδεια παραγωγής χορηγείται από τον ΕΟΦ εγγράφως μέσα σε 90 ημέρες από την ημέρα που υποβλήθηκε ο πλήρης φάκελλος για την χορήγησή της.

Ο ΕΟΦ μπορεί να ζητήσει από τον αιτούνται συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικά με τα στοιχεία που έχουν υποβληθεί κατά τα άρθρα 10 και 12 αυτής της υπουργικής απόφασης. Στην περίπτωση αυτή αναστέλλονται οι προθεσμίες μέχρι να υποβληθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία.

5. Η άδεια παραγωγής μπορεί να χορηγείται με όρους. Ισχύει μόνο για το φαρμακευτικό προϊόν, τις φαρμακοτεχνικές μορφές και τις εγκαταστάσεις που αναφέρονται στην αίτηση.

6. Ο ΕΟΦ μπορεί σε εξαιρετικές και δικαιολογημένες περιπτώσεις να επιτρέπει στους παραγωγούς φαρμακευτικών προϊόντων να αναθέτουν την πραγματοποίηση ορισμένων φάσεων της παραγωγής ή ελέγχων του προϊόντος σε τρίτους.

Άρθρο 11

Υποχρεώσεις

Ο κάτοχος της άδειας παραγωγής έχει τουλάχιστον τις εξής υποχρεώσεις:

α) να διαθέτει το απαραίτητο προσωπικό για την παραγωγή και τον έλεγχο του φαρμακευτικού προϊόντος και τα ειδικευμένα πρόσωπα κατά το άρθρο 13 αυτής της υπουργικής απόφασης

β) να διαθέτει τα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία έχει χορηγηθεί άδεια παραγωγής μόνο με τους όρους που προβλέπει η ισχύουσα νομοθεσία

γ) να υποβάλλει προς έγκριση στον ΕΟΦ κάθε σχεδιαζόμενη μετατροπή των πληροφοριακών στοιχείων που έχουν υποβληθεί κατά το άρθρο 10 παρ. 2 αυτής της υπουργικής απόφασης

δ) να ειδοποιεί χωρίς καθυστέρηση τον ΕΟΦ σε περίπτωση που αντικαθίστανται απρόβλεπτα τα ειδικευμένα πρόσωπα κατά το άρθρο 13 αυτής της υπουργικής απόφασης

ε) να εξασφαλίζει ανά πάσα στιγμή την ελεύθερη πρόσβαση στους χώρους παραγωγής και ελέγχου στους εξουσιοδοτημένους υπαλλήλους του ΕΟΦ

στ) να παρέχει στα ειδικευμένα πρόσωπα κατά το άρθρο 13 αυτής της υπουργικής απόφασης τη δυνατότητα να εκπληρώνουν το έργο που τους έχει ανατεθεί και να θέτει στη διάθεσή τους όλα τα απαραίτητα μέσα για το σκοπό αυτό

ζ) να τηρεί τους κανόνες και τις κατευθυντήριες γραμμές καλής παραγωγής των φαρμακευτικών προϊόντων όπως προβλέπονται από την κείμενη νομοθεσία.

Άρθρο 12

Τροποποίηση, ανάκληση και αναστολή της άδειας παραγωγής

1. Σε περίπτωση μεταβολής ενός ή περισσοτέρων από τα στοιχεία των άρθρων 10 παρ. 2 και 14 αυτής της υπουργικής απόφασης, η άδεια παραγωγής ή εισαγωγής τροποποιείται αναλόγως. Η νέα άδεια χορηγείται μέσα σε 30 ημέρες από την αίτηση της μεταβολής στον ΕΟΦ κατά το άρθρο 11 στοιχείο γ' αυτής της απόφασης. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις η προθεσμία μπορεί να παραταθεί μέχρι 90 ημέρες. Οι διατάξεις του άρθρου 10 παρ. 4 εφαρμόζονται αναλόγως.

2. Ο ΕΟΦ αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια παραγωγής ή εισαγω-

γής που αναφέρεται στα άρθρα 10 και 14 για μία κατηγορία φαρμακευτικών προϊόντων, ή για όλα τα προϊόντα όταν δεν ικανοποιείται μία από τις απαιτήσεις που προβλέπονται στο άρθρο 10 παρ. 2 αυτής της απόφασης.

Εκτός από τα μέτρα που αναφέρονται στο άρθρο 16 αυτής της υπουργικής απόφασης ο ΕΟΦ μπορεί να αναστείλει ή να ανακαλέσει την άδεια παραγωγής ή εισαγωγής για μία κατηγορία προϊόντων ή για όλα τα προϊόντα στην περίπτωση που δεν τηρούνται οι προϋποθέσεις του άρθρου 10 παρ. 3, 4, 5 και των άρθρων 11, 13 και 15 παρ. 2 αυτής της υπουργικής απόφασης.

Οι διατάξεις του άρθρου 5 παρ. 2 και 3 εφαρμόζονται αναλόγως.

3. Σε περίπτωση ανάκλησης ή αναστολής της άδειας του άρθρου 10 παρ. 1 απαγορεύεται η παραγωγή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Άρθρο 13

Ειδικευμένα πρόσωπα

1. Ο κάτοχος της άδειας παραγωγής διαθέτει μόνιμα και αποκλειστικά δύο τουλάχιστον ειδικευμένα πρόσωπα, ή εφόσον εκπληρώνει τις προϋποθέσεις που περιγράφονται στις παρ. 3 και 4 ασκεί ο ίδιος τις δραστηριότητες του ενός από αυτά.

2. Το ειδικευμένο πρόσωπο που εργάζεται ως υπεύθυνος παραγωγής έχει υποχρέωση:

α) να εξασφαλίζει την παραγωγή κάθε παρτίδας φαρμακευτικού προϊόντος που παράγεται στην Ελλάδα σύμφωνα με τις διατάξεις της ισχύουσας νομοθεσίας

β) να πιστοποιεί σε ειδικό αρχείο ότι κάθε παρτίδα παραγωγής ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις του στοιχείου α' και να το ενημερώνει σύμφωνα με τις εργασίες που πραγματοποιούνται. Το αρχείο είναι στη διάθεση του ΕΟΦ για μία περίοδο η οποία καθορίζεται από τον ΕΟΦ και διαρκεί τουλάχιστον 5 χρόνια.

3. Το ειδικευμένο πρόσωπο που εργάζεται ως υπεύθυνος ελέγχου έχει υποχρέωση α) να εξασφαλίζει τον έλεγχο κάθε παρτίδας, σύμφωνα με τις ισχύουσες προδιαγραφές, β) να τηρεί και τα ειδικά αρχεία τουλάχιστον για 5 χρόνια στη διάθεση του ΕΟΦ, γ) εφόσον πρόκειται για φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία εισάγονται από χώρες που δεν είναι μέλη των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων να εξασφαλίζει ότι πληρούνται οι απαιτήσεις που περιγράφονται στο άρθρο 14 παρ. 2 αυτής της υπουργικής απόφασης.

4. Τα ειδικευμένα πρόσωπα πρέπει να εκπληρώνουν τουλάχιστον τις εξής προϋποθέσεις:

α) να κατέχουν δίπλωμα, πιστοποιητικό ή άλλους τίτλους που να πιστοποιούν πανεπιστημιακό κύκλο εκπαίδευσης ή κύκλο εκπαίδευσης που αναγνωρίζεται ως ισότιμος από το ελληνικό κράτος, με τετραετή τουλάχιστον θεωρητική και πρακτική διδασκαλία στη φαρμακευτική ή την ιατρική ή την κτηνιατρική ή τη χημεία ή τη φαρμακευτική χημεία ή τη φαρμακευτική τεχνολογία ή τη βιολογία. Κατ' εξαίρεση η ελάχιστη διάρκεια του πανεπιστημιακού κύκλου εκπαίδευσης μπορεί να είναι τριάμιση χρόνια όταν ο κύκλος ακολουθείται από περίοδο θεωρητικής και πρακτικής εκπαίδευσης με ελάχιστη διάρκεια ενός χρόνου που περιλαμβάνει πρακτική άσκηση έξη τουλάχιστον μηνών σε φαρμακείο και επικυρώνεται από εξετάσεις πανεπιστημιακού επιπέδου.

Με την επιφύλαξη ότι τα διπλώματα, τα πιστοποιητικά και γενικά οι τίτλοι που πιστοποιούν δύο κύκλους εκπαίδευσης αναγνωρίζονται ως ισότιμοι, θεωρείται ότι σε περίπτωση που υπάρχουν δύο πανεπιστημιακοί κύκλοι ή δύο κύκλοι που αναγνωρίζονται ως ισότιμοι στην Ελλάδα διάρκειας 4 χρόνων ο ένας και 3 χρόνων ο άλλος, το δίπλωμα, το πιστοποιητικό ή άλλος τίτλος που πιστοποιεί τον πανεπιστημιακό ή τον αναγνωρισμένο ως ισότιμο κύκλο εκπαίδευσης των τριών χρόνων εκπληρώνει την ελάχιστη διάρκεια των τρισήμιση χρόνων η οποία προβλέπεται κατ' εξαίρεση.

Ο κύκλος εκπαίδευσης πρέπει να περιλαμβάνει θεωρητική και πρακτική διδασκαλία στα εξής τουλάχιστον βασικά μαθήματα:

- Φυσική πειραματική
- Γενική και ανόργανη χημεία
- Οργανική χημεία
- Αναλυτική χημεία
- Φαρμακευτική χημεία, συμπεριλαμβανομένης και της ανάλυσης των φαρμάκων
- Γενική και εφαρμοσμένη βιοχημεία (ιατρική)
- Φυσιολογία
- Μικροβιολογία
- Φαρμακολογία
- Φαρμακευτική τεχνολογία
- Τοξικολογία
- Φαρμακογνωσία (μελέτη της σύνθεσης και των αποτελεσμάτων των δραστικών συστατικών των φυσικών ουσιών, που προέρχονται από φυτά ή ζώα).

Η διδασκαλία των μαθημάτων αυτών πρέπει να γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε ο ενδιαφερόμενος να μπορεί να αναλαμβάνει τις υποχρεώσεις που καθορίζονται στην παρ. 2.

Στο βαθμό που κάποια πτυχία, πιστοποιητικά ή άλλα δικαιολογητικά των τυπικών ειδικεύσεων που κατονομάζονται στο στοιχείο 3α δεν πληρούν τις προϋποθέσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω, ο ΕΟΦ βεβαιώνεται ότι οι ενδιαφερόμενοι επιστήμονες αποδεικνύουν επαρκή γνώση των θεμάτων.

β) Πρακτική εξάσκηση δύο τουλάχιστον χρόνων στους τομείς της ποιοτικής ανάλυσης των φαρμάκων της ποσοτικής ανάλυσης των δραστικών συστατικών και στις απαιτούμενες δοκιμασίες και ελέγχους για την εξασφάλιση της ποιότητας των ιδιοσκευασμάτων. Εφόσον ο πανεπιστημιακός κύκλος εκπαίδευσης διαρκεί τουλάχιστον 5 έτη αρκεί πρακτική εξάσκηση ενός έτους. Εφόσον ο πανεπιστημιακός κύκλος εκπαίδευσης διαρκεί 6 έτη αρκεί πρακτική εξάσκηση έξη μηνών. Η πρακτική εξάσκηση μπορεί να γίνει μόνο σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια για την παραγωγή φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων.

5. Ο κάτοχος διπλώματος, πιστοποιητικού ή άλλου τίτλου που πιστοποιεί πανεπιστημιακό κύκλο εκπαίδευσης ή κύκλο εκπαίδευσης ο οποίος αναγνωρίζεται ως ισότιμος σε επιστημονικό κλάδο που του παρέχει το δικαίωμα να ασκεί τις δραστηριότητες του ειδικευμένου προσώπου σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία, μπορεί αν άρχισε την εκπαίδευσή του πριν την ισχύ της υπουργικής απόφασης Α6/10395/85 να θεωρηθεί ότι έχει τα προσόντα για να αναλάβει τα καθήκοντά του ειδικευμένου προσώπου εφόσον μέσα στην επόμενη δεκαετία από την ισχύ της υπουργικής απόφασης Α6/10395/85 έχει ασκήσει για δύο τουλάχιστον χρόνια σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις, στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια για την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων δραστηριότητες επίβλεψης της παραγωγής ή δραστηριότητες ποιοτικής ανάλυσης, ποσοτικής ανάλυσης των δραστικών συστατικών καθώς και των δοκιμασιών και των αναγκαίων ελέγχων για την εξασφάλιση της ποιότητας των ιδιοσκευασμάτων κάτω από την άμεση επίβλεψη του ειδικευμένο προσώπου.

6. Εφόσον ο ενδιαφερόμενος απέκτησε την πρακτική πείρα κατά την παρ. 4 δέκα τουλάχιστον χρόνια πριν από την ισχύ της Υπουργικής απόφασης Α6/10395/85 απαιτείται ένας ακόμη χρόνος συμπληρωματικής πρακτικής πείρας σύμφωνα με τις απαιτήσεις της παρ. 4 ώστε να μπορεί να ασκήσει τις δραστηριότητες που περιγράφονται στην παρ. 4.

Για την εκπλήρωση των υποχρεώσεων του ειδικευμένου προσώπου ο ΕΟΦ λαμβάνει τα κατάλληλα διοικητικά μέτρα και εκδίδει εγκυκλίους επαγγελματικής δεοντολογίας. Εφόσον εναντίον των ειδικευμένων προσώπων εκκρεμούν διοικητικές ή πειθαρχικές κυρώσεις, ο ΕΟΦ μπορεί να απαγορεύει προσωρινά στο ειδικευμένο πρόσωπο να ασκεί τις δραστηριότητες που προβλέπονται σε αυτή την υπουργική απόφαση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Εισαγωγή φαρμακευτικών προϊόντων

ΑΡΘΡΟ 14

Άδεια εισαγωγής

1. Η εισαγωγή φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία προέρχονται από χώρες που δεν είναι μέλη των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων επιτρέπεται μόνο με σχετική άδεια που χορηγεί ο Ε.Ο.Φ. μετά από αίτηση του ενδιαφερομένου. Οι διατάξεις των άρθρων 10 έως 13 αυτής της υπουργικής απόφασης, που ρυθμίζουν την άδεια παραγωγής, ισχύουν αναλόγως και για κάθε εισαγωγή φαρμακευτικών προϊόντων στην Ελλάδα.

2. Εφόσον πρόκειται για την εισαγωγή φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία προέρχονται από χώρες που δεν είναι μέλη των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων, το ειδικευμένο πρόσωπο κατά το άρθρο 13 παρ. 3 αυτής της απόφασης αναλαμβάνει την υποχρέωση να εξασφαλίζει, ότι κάθε εισαγόμενη παρτίδα παραγωγής υφίσταται στην Ελλάδα πλήρη ποιοτική ανάλυση, ποσοτική ανάλυση τουλάχιστον όλων των δραστικών συστατικών και κάθε άλλη δοκιμασία ή επαλήθευση, που είναι απαραίτητες ώστε να εξασφαλίζεται η ποιότητα των φαρμακευτικών προϊόντων σύμφωνα με τις απαιτήσεις που λαμβάνονται υπόψη κατά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας κατά το άρθρο 3.

Το ειδικευμένο πρόσωπο διορίζεται και ή αντικαθίσταται από τον Ε.Ο.Φ. σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρ. 27 του Νόμου 1316/83

όπως τροποποιήθηκε με το άρθρ. 9 του Ν. 1965/91.

3. Παρτίδες φαρμακευτικών προϊόντων οι οποίες έχουν ελεγχθεί σύμφωνα με τις απαιτήσεις της παρ. 2 σε άλλο κράτος μέλος των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων απαλλάσσονται από τους ελέγχους κατά την παρ. 2, όταν εισάγονται στην Ελλάδα και συνοδεύονται από τις εκθέσεις ελέγχου που υπογράφονται από το ειδικευμένο πρόσωπο.

4. Το ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί με απόφαση του Ε.Ο.Φ. να απαλλάσσεται από την υποχρέωση των ελέγχων κατά την παρ. 2, όταν για φαρμακευτικά προϊόντα που εισάγονται και προορίζονται να παραμείνουν στο πεδίο εφαρμογής αυτής της υπουργικής απόφασης έχουν προηγηθεί σχετικές συμφωνίες με τη χώρα εξαγωγής, βάσει των οποίων διασφαλίζεται ότι έχουν πραγματοποιηθεί στη χώρα εξαγωγής οι έλεγχοι κατά την παρ. 2.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

Εποπτεία – Κυρώσεις

ΑΡΘΡΟ 15

Εποπτεία

1. Το ΕΟΦ διασφαλίζει με επανειλημμένες επιθεωρήσεις την εφαρμογή των νομίμων απαιτήσεων για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων.

Για το σκοπό αυτό τα από τον Ε.Ο.Φ. ειδικώς εξουσιοδοτημένα πρόσωπα:

α) επιθεωρούν τις επιχειρήσεις και τις εγκαταστάσεις παραγωγής και ελέγχου των φαρμακευτικών προϊόντων.

β) παίρνουν δείγματα των φαρμακευτικών προϊόντων ή των συστατικών τους

γ) εξετάζουν κάθε έγγραφο που αφορά το αντικείμενο της επιθεώρησης και του ελέγχου κατά τα στοιχεία α και β

δ) «Οι υπάλληλοι του Ε.Ο.Φ. υποβάλλουν, μετά από κάθε επιθεώρηση σύμφωνα με το ανωτέρω πρώτο εδάφιο, έκθεση για την τήρηση εκ μέρους του παραγωγού, των κανόνων και κατευθυντηρίων γραμμών καλής παραγωγής των φαρμακευτικών προϊόντων που προβλέπονται στην κοινοτική νομοθεσία. Το περιεχόμενο της έκθεσης αυτής ανακοινώνεται στον υφιστάμενο την επιθεώρηση παραγωγό»

2. Ο ΕΟΦ διασφαλίζει ώστε, οι έλεγχοι, που διεξήχθησαν από τον υπεύθυνο κυκλοφορίας & κατά περίπτωση από τον παρασκευαστή στο τελικό προϊόν και / ή στα συστατικά του καθώς και οι έλεγχοι που διεξήχθησαν σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας, πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις μεθόδους που υπεβλήθησαν για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος όπως ορίζονται στο άρθρο 3 παρ. 2 στοιχεία δ και ζ αυτής της Υπουργικής απόφασης.

Για το σκοπό αυτό ο Ε.Ο.Φ. μπορεί να απαιτήσει από τους παρασκευαστές ανοσολογικών προϊόντων να υποβάλλουν αντίγραφα όλων των εκθέσεων ελέγχου υπογεγραμμένων από το ειδικευμένο πρόσωπο σύμφωνα με το άρθρο 13 αυτής της Υπουργικής απόφασης.

Ο Ε.Ο.Φ. διασφαλίζει ώστε οι παραγωγικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή ανοσολογικών προϊόντων έχουν κατάλληλα αξιολογηθεί και επιτυγχάνουν την ομοιομορφία των παρτίδων κατά τρόπο συνεχή.

3. Όταν το κρίνει αναγκαίο προς το συμφέρον της δημόσιας υγείας ο Ε.Ο.Φ. μπορεί να απαιτήσει από τον υπεύθυνο κυκλοφορίας:

– ζώντων εμβολίων

– ανοσολογικών φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία χρησιμοποιούνται σε βασικές ανοσοποιητικές δράσεις προορισμένες για μικρά παιδιά ή για άλλες ομάδες αυξημένου κινδύνου.

– ανοσολογικών φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται σε ανοσοποιητικά προγράμματα που αφορούν τον τομέα της δημόσιας υγείας

– νέων ανοσολογικών φαρμακευτικών προϊόντων ή προϊόντων που έχουν παρασκευαστεί με νέες ή τροποποιημένες τεχνικές ή αποτελούν καινοτομία για ένα συγκεκριμένο παρασκευαστή, και αυτό για μια μεταβατική περίοδο που κανονικά καθορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος,

να υποβάλλει δείγματα από κάθε παρτίδα του ενδιάμεσου προϊόντος ή/ και του τελικού προϊόντος προκειμένου να εξετασθούν από κρατικό εργαστήριο ή από εργαστήριο που προορίζεται για το σκοπό αυτό, πριν το προϊόν τεθεί σε κυκλοφορία εκτός εάν, στην περίπτωση παρτίδας που έχει παρασκευαστεί σε άλλο κράτος μέλος, η αρμόδια αρχή άλλου κράτους μέλους έχει ήδη εξετάσει την εν λόγω παρτίδα και έχει βεβαιώσει ότι είναι σύμφωνη προς τις εγκεκριμένες προδιαγραφές. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε η εξέταση αυτή να ολοκληρώνεται μέσα σε 60 ημέρες από την παραλαβή των δειγμάτων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Απαγόρευση της διάθεσης φαρμακευτικών προϊόντων

ΑΡΘΡΟ 16

1. Εκτός από τα μέτρα που προβλέπονται στο άρθρο 5 αυτής της Υπουργικής απόφασης οι αρμόδιες υπηρεσίες του Ε.Ο.Φ. απαγορεύουν τη διάθεση του φαρμακευτικού προϊόντος και το αποσύρουν από την κυκλοφορία όταν:

α) προκύπτει, ότι το προϊόν είναι επιβλαβές υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως.

β) δεν έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα,

γ) δεν έχει ποιοτική και ποσοτική σύνθεση που δηλώθηκε,

δ) δεν πραγματοποιήθηκαν οι έλεγχοι στο τελικό προϊόν, ή στα συστατικά του και τα ενδιάμεσα προϊόντα της παραγωγής, ή δεν έχουν τηρηθεί οι υποχρεώσεις και οι όροι που προβλέπει η άδεια παραγωγής κατά το άρθρο 10 αυτής της υπουργικής απόφασης.

2. Ο ΕΟΦ μπορεί να περιορίσει την απαγόρευση διάθεσης και την ανάκληση από την κυκλοφορία σε εκείνες μόνο τις παρτίδες του φαρμακευτικού προϊόντος που αποτέλεσαν κείμενο του ελέγχου κατά το άρθρο 15 αυτής της υπουργικής απόφασης.

Οι διατάξεις του άρθρου 5 παρ. 2 και 3 αυτής της υπουργικής απόφασης εφαρμόζονται αναλόγως.

ΑΡΘΡΟ 17

Έκδοση πιστοποιητικού

1. Μετά από αίτησση του παρασκευαστή, του εξαγωγέα ή των αρχών τρίτης χώρας εισαγωγής, ο ΕΟΦ πιστοποιεί ότι ο παρασκευαστής φαρμακευτικών προϊόντων είναι κάτοχος της άδειας που αναφέρεται στο άρθρο 10. Κατά την έκδοση των σχετικών πιστοποιητικών τηρούνται οι εξής όροι:

α) Ο ΕΟΦ λαμβάνει υπόψιν τις ισχύουσες διοικητικές διατάξεις του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας.

β) Χορηγεί για τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για εξαγωγή και έχουν ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα έγγραφο με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος όπως έχει εγκριθεί σύμφωνα με το άρθρο 3 παρ. 11 αυτής της Υπουργικής απόφασης.

Όταν ο παρασκευαστής δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στην Ελλάδα υποβάλλει στον ΕΟΦ δήλωση στην οποία εξηγεί τους λόγους για τους οποίους δεν είναι κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας.

ΑΡΘΡΟ 18

Παραρτήματα

Αυτή η Υπουργική Απόφαση συνοδεύεται από 8 παραρτήματα που περιέχουν τις τεχνικές προδιαγραφές για την εφαρμογή των διατάξεών της και αποτελούν αναπόσπαστο μέρος αυτής.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση αδείας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 3 της υπουργικής αυτής απόφασης (1) χωρίζονται σε τέσσερα μέρη, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος και λαμβάνοντας υπόψη οδηγίες που δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στους «Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα», τόμος ΙΙ: «Οδηγίες στους υποβάλλοντες αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας».

Κατά την σύνταξη του φακέλλου που συνοδεύει την αίτηση για τη χορήγηση αδείας κυκλοφορίας οι αιτούντες λαμβάνουν υπόψη τις κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων οι οποίες δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στο έγγραφο «Οι Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα» Τόμος ΙΙ και στα συμπληρώματά του «Κατευθυντήριες γραμμές για την ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση».

Στην αίτηση περιλαμβάνονται όλες οι πληροφορίες που αφορούν την αξιολόγηση του εξεταζόμενου φαρμακευτικού προϊόντος είτε είναι ευνοϊκές είτε είναι δυσμενείς για το προϊόν. Ιδιαίτερα παρέχονται όλες οι σχετικές λεπτομέρειες για τις φαρμακοτοξικολογικές ή κλινικές μελέτες ή δοκιμασίες του φαρμακευτικού προϊόντος οι οποίες δεν ολοκληρώθηκαν

ή εγκαταλείφθηκαν. Πέραν τούτου, για να παρακολουθείται η εκτίμηση της σχέσης ωφέλειας προς κίνδυνο μετά τη χορήγηση της αδείας κυκλοφορίας, κάθε μεταβολή δεδομένων του φακέλλου, κάθε νέο στοιχείο που δεν περιείχετο στην αρχική αίτηση καθώς και όλες οι εκθέσεις φαρμακοεπαγρύπνισης, υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές.

Το παρόν παράρτημα αποτελείται από τμήματα γενικού χαρακτήρα που περιλαμβάνουν απαιτήσεις για όλες τις κατηγορίες φαρμάκων και τμήματα που περιέχουν πρόσθετες ειδικές απαιτήσεις για ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα και για βιολογικά φάρμακα όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρώπινου αίματος. Οι πρόσθετες ειδικές απαιτήσεις για τα βιολογικά φάρμακα εφαρμόζονται επίσης στα φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται με διαδικασίες που αναφέρονται στον κατάλογο Α και την πρώτη περίπτωση του καταλόγου Β του παραρτήματος της υπουργικής απόφασης Α6/6667/87.

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε όλες οι δοκιμασίες στα ζώα να διεξάγονται σύμφωνα με τις διατάξεις του παραρτήματος της υπουργικής απόφασης Α6/6304/87 (ΦΕΚ Β 351/6.7.1987).

ΜΕΡΟΣ 1

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ

Α. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Για τον προσδιορισμό της ταυτότητας του φαρμακευτικού προϊόντος που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης παρέχονται η ονομασία του, ή των δραστικών συστατικών, η φαρμακοτεχνική μορφή, ο τρόπος χορήγησης, η περιεκτικότητα και η τελική παρουσίαση, συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας.

Επίσης παρέχονται το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, το όνομα και η διεύθυνση των παραγωγών και των τόπων για τα διάφορα στάδια παραγωγής (συμπεριλαμβανομένου του παραγωγού του τελικού προϊόντος και του ή των παραγωγών του ή των δραστικών συστατικών) και κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών αναφέρει τον αριθμό των τόμων της τεκμηρίωσης που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και κατά περίπτωση, τα δείγματα που υποβάλλει.

Στα διοικητικά στοιχεία επισυνάπτονται αντίγραφα της άδειας παραγωγής όπως ορίζονται στο άρθρο 10 της υπουργικής αυτής απόφασης, κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 3 παράγραφος 2 εδ. θ' όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη και κατάλογο των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση προς έγκριση.

Β. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ο αιτών προτείνει μία περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 3 αυτής της υπουργικής απόφασης.

Πέραν τούτου, ο αιτών υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος.

Γ. ΕΚΘΕΣΙΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ

Σύμφωνα με το άρθρο 3 της υπουργικής αυτής απόφασης πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνωμόνων σχετικά με τη χημική, φαρμακευτική και βιολογική τεκμηρίωση, την τοξικοφαρμακολογική τεκμηρίωση και την κλινική τεκμηρίωση, αντιστοίχως.

Η έκθεση του εμπειρογνώμονα περιλαμβάνει κριτική αξιολόγηση της ποιότητας του προϊόντος και των δοκιμασιών, που πραγματοποιήθηκαν στα ζώα και στον άνθρωπο και προβάλλει όλα τα σχετικά με την αξιολόγηση αυτή στοιχεία. Συντάσσεται με τρόπο ώστε ο αναγνώστης να κατανοεί σαφώς τις ιδιότητες, την ποιότητα, τις προτεινόμενες προδιαγραφές και μεθόδους ελέγχου, την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του προϊόντος.

Όλα τα σχετικά δεδομένα παρατίθενται συνοπτικά σε παράρτημα της έκθεσης του εμπειρογνώμονα εφόσον είναι δυνατόν, επισυνάπτονται πίνακες ή διαγράμματα. Οι εκθέσεις των εμπειρογνωμόνων και οι περιλήψεις περιέχουν ακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην κυρίως τεκμηρίωση.

Κάθε έκθεση εμπειρογνώμονα συντάσσεται από εμπειρογνώμονα που διαθέτει τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία. Φέρει την υπογραφή του εμπειρογνώμονα, την ημερομηνία και συνοδεύεται από σύντομη περίληψη των στοιχείων που αφορούν την εκπαίδευση, την κατάρτιση και την επαγγελματική πείρα του εμπειρογνώμονα. Δηλώνεται επίσης η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

ΧΗΜΙΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Όλες οι διαδικασίες δοκιμών λαμβάνουν υπ' όψη την αντίστοιχη πρόοδο της επιστήμης και είναι διαδικασίες των οποίων η καταλληλότητα έχει αξιολογηθεί παρέχονται δε τα αποτελέσματα των μελετών αξιολόγησής τους.

Οι διαδικασίες δοκιμών περιγράφονται λεπτομερώς ώστε να δύνανται να αναπαράγονται κατά τους ελέγχους που διενεργούνται κατόπιν αιτήσεως των αρμοδίων αρχών. Ο ειδικός εξοπλισμός που πιθανόν χρησιμοποιείται αποτελεί αντικείμενο επαρκούς περιγραφής συνοδευομένης ενδεχομένως από διάγραμμα. Η ποιοτική σύνθεση των εργαστηριακών αντιδραστηρίων συμπληρώνεται εφόσον είναι αναγκαίο, με τη μέθοδο παρασκευής τους. Σε περίπτωση που οι διαδικασίες δοκιμών περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην φαρμακοποιία κράτους μέλους η ανωτέρω περιγραφή μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποιία.

Α. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδείας του άρθρου 3 δεύτερη παράγραφος περίπτωση γ της απόφασης αυτής υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

1. Ποιοτικά στοιχεία

1.1. Ως «ποιοτικά στοιχεία» όλων των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να νοείται ο προσδιορισμός ή η περιγραφή:

– του ή των δραστικών συστατικών,

– του ή των συστατικών του εκδόχου, ανεξαρτήτως φύσεως και ποσότητας που έχει χρησιμοποιηθεί περιλαμβανομένων των χρωστικών υλών, των συντηρητικών, των βοηθητικών μέσων, των σταθεροποιητικών, των πυκνωτικών, των γαλακτοματοποιητών, των διορθωτικών της γεύσεως, των αρωματικών ουσιών, κ.λπ.

– των συστατικών του εξωτερικού περιβλήματος της φαρμακοτεχνικής μορφής που προορίζονται για κατάποση, ή γενικά, που χορηγούνται στον ασθενή, όπως κάψουλες ή κάψουλες από ζελατίνα, όστιες, περιβλήματα υποθέτων, κ.λπ.

Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και ενδεχομένως τον τρόπο κλεισίματός του καθώς και με λεπτομέρειες για τα εξαρτήματα όπου συνοδεύουν το προϊόν και με τη βοήθεια των οποίων θα χρησιμοποιηθεί ή θα χορηγηθεί το φάρμακο.

1.2. Όσον αφορά τις τυποποιημένες συσκευασίες ραδιοφαρμάκων (κιτς) οι οποίες υφίστανται ραδιενεργό σήμανση μετά την παράδοσή τους από τον παραγωγό, ως δραστικό συστατικό θεωρείται το τμήμα του σκευάσματος το οποίο προορίζεται για να φέρει ή να δεσμεύσει το ραδιονουκλεΐδιο. Παρέχονται λεπτομέρειες σχετικά με την πηγή του ραδιονουκλεΐδιου. Επίσης αναφέρονται τυχόν ενώσεις που είναι σημαντικές για τη ραδιενεργό σήμανση.

Σε μια γεννήτρια (generator) θεωρούνται δραστικά συστατικά και το μητρικό και το θυγατρικό ραδιονουκλεΐδιο.

2. Ως «συνήθεις όροι» που προορίζονται για την περιγραφή των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να νοούνται, με την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων που προβλέπονται στο άρθρο 3 δεύτερη παράγραφος εδ. γ αυτής της υπουργικής απόφασης.

– για τα προϊόντα που παρατίθενται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, αν όχι σ' αυτή, στην εθνική φαρμακοποιία ενός των κρατών μελών, υποχρεωτικά η κύρια ονομασία του τίτλου της σχετικής μονογραφίας, με αναφορά στην οικεία φαρμακοποιία.

– για τα λοιπά προϊόντα, η διεθνής κοινή ονομασία που έχει υποδειχθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, δυναμένη να συνοδεύεται από άλλη κοινή ονομασία, ή, ελλείψει αυτής, η ακριβής επιστημονική ονομασία. Τα προϊόντα που στερούνται κοινής διεθνούς ονομασίας ή ακριβούς επιστημονικής ονομασίας προσδιορίζονται με περιγραφή της προελεύσεως και του τρόπου παρασκευής τους, που συμπληρώνεται, κατά περίπτωση, με κάθε χρήσιμη λεπτομέρεια.

– για τις χρωστικές ύλες, ο χαρακτηρισμός με τον κώδικα "Ε" σύμφωνα με το παράρτημα VII της παρούσης Απόφασης.

3. Ποσοτικά στοιχεία

3.1. Για την παροχή προσοτικών στοιχείων για όλα τα δραστικά συστατικά των φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή, να προσδιορίζεται για κάθε δραστικό συστατικό η

μάζα ή οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας είτε ανά μονάδα λήψεως, είτε ανά μονάδα μάζας ή όγκου.

Οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας χρησιμοποιουνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθοριστούν χημικά. Σε περίπτωση που η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει καθορίσει μονάδα βιολογικής δραστικότητας, αυτή χρησιμοποιείται. Σε περίπτωση που δεν έχει καθοριστεί διεθνής μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας εκφράζονται κατά τρόπο ώστε να παρέχονται σαφείς πληροφορίες για τη δραστηριότητα των ουσιών.

Κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό, αναφέρεται η βιολογική δραστικότητα ανά μονάδα μάζας.

Οι πληροφοριές αυτές συμπληρώνονται:

– γιά τα ενέσιμα παρασκευάσματα, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού που περιέχεται στον περιέκτη μιας δόσεως, λαμβανομένου υπόψη του όγκου που δύναται να χρησιμοποιηθεί, κατά περίπτωση μετά την ανασύσταση,

– για τα φάρμακα που πρέπει να χορηγούνται σε σταγόνες, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού που περιέχεται στον αριθμό των σταγόνων από χιλιοστολίτρα η κατά γραμμάριο προϊόντος,

– για τα σιρόπια, τα γαλακτώματα, τα παρασκευάσματα κοκκώδους μορφής και τις άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές που πρέπει να χορηγούνται με μετρητές δόσεως, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού ανά μετρητή δόσεως.

3.2. Τα δραστικά συστατικά που ευρίσκονται υπό μορφή ενώσεων ή παραγώγων, προσδριορίζονται ποσοτικά με τη συνολική τους μάζα και, εφόσον αυτό είναι αναγκαίο ή έχει σημασία, με τη μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου.

Οι διατάξεις του μέρους 2 παρ. Α σημείο 3,3 του παραρτήματος τίθεται σε ισχύ την 1η Ιανουαρίου 1996.

3.3. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δραστικό συστατικό το οποίο αποτελεί αντικείμενο αιτήσεως για χορήγηση αδείας κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος για πρώτη φορά, η δήλωση ποσότητας ενός δραστικού συστατικού το οποίο είναι άλας ή υδροξείδιο εκφράζεται συστηματικά ως μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου. Η ποσοτική σύνθεση όλων των φαρμακευτικών προϊόντων που λαμβάνουν στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας στα κράτη μέλη εκφράζεται κατά τον ίδιο τρόπο όσον αφορά το ανωτέρω δραστικό συστατικό.

3.4. Για τα αλλεργιογόνα προϊόντα, η ποσοτική σύνθεση εκφράζεται σε μονάδες βιολογικής δραστικότητας, εκτός από την περίπτωση των καλώς καθορισμένων αλλεργιογόνων προϊόντων των οποίων η συγκέντρωση μπορεί να εκφραστεί σε μάζα ανά μονάδα όγκου.

3.5. Η υποχρέωση εκφράσεως της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά ως μάζα δραστικών τμημάτων, σύμφωνα με το σημείο 3.3. ανωτέρω, μπορεί να μην εφαρμόζεται για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα. Για τα ραδιονουκλεΐδια, η ραδιενέργεια εκφράζεται σε BEOQUEREL σε δεδομένη ημερομηνία και, αν είναι αναγκαίο, σε δεδομένη ώρα αναφέροντας την ωριαία άτρακτο. Αναφέρεται επίσης ο τύπος της ραδιενέργειας.

4. Ανάπτυξη φαρμακοτεχνικών μορφών

4.1. Η επιλογή της σύνθεσης, των συστατικών και του περιέκτη, καθώς και ο επιδιωκόμενος ρόος των εκδόχων στο τελικό προϊόν πρέπει να αιτιολογούνται και να τεκμηριώνονται με επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη των φαρμακοτεχνικών μορφών. Πρέπει να επισημαίνεται και να αιτιολογείται η τυχόν ύπαρξη περίσσειας δραστικής ουσίας.

4.2. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να περιλαμβάνεται και εξέταση της χημικής/ραδιοχημικής καθαρότητας και της σχέσης της προς τη βιοκατανομή.

Β. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

1. Η περιγραφή του τρόπου παρασκευής που συνοδεύει την αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου 3 δεύτερο εδάφιο σημείο δ της απόφασης αυτής διατυπούται κατά τρόπο που δίνει μία ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των εργασιών που έχουν πραγματοποιηθεί.

Για το σκοπό αυτό, αυτή περιλαμβάνει τουλάχιστον:

– αναφορά των διαφόρων σταδίων της παραγωγής που επιτρέπει να εκτιμηθεί αν οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη φαρμακοτεχνική διαμόρφωση, είναι ενδεχόμενο να έχουν προκαλέσει αλλοίωση των συστατικών.

– σε περίπτωση συνεχούς παραγωγής, όλα τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν τα μέτρα που λαμβάνονται για την ομοιογένεια του τελικού προϊόντος.

– την σύνθεση μιας πραγματικής παρτίδος παραγωγής με δήλωση της ποσότητας όλων των ουσιών που χρησιμοποιούνται οι ποσότητες, εντούτοις, των εκδόχων είναι δυνατόν να παρέχονται κατά προσέγγιση, κατά το μέτρο που επιβάλλει φαρμακοτεχνική μορφή. Γίνεται αναφορά των προϊόντων που εξαφανίζονται κατά τη διάρκεια της παραγωγής· οποιαδήποτε περίσσεια αναφέρεται και αιτιολογείται.

– τον προσδιορισμό των σταδίων της παραγωγής στα οποία πραγματοποιείται δειγματοληψία με σκοπό ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγής, όσες φορές προκύπτει από τα λοιπά στοιχεία του φακέλου ότι αυτές είναι αναγκαίες για τον έλεγχο της ποιότητας του τελικού προϊόντος.

– πειραματικές μελέτες για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της διαδικασίας παραγωγής στις περιπτώσεις όπου δεν χρησιμοποιείται πρότυπη μέθοδος βιομηχανικής παραγωγής ή στις περιπτώσεις όπου η μέθοδος παραγωγής έχει εξαιρετική σημασία για το προϊόν.

– για τα αποστειρωμένα προϊόντα, λεπτομέρειες σχετικά με τις διαδικασίες αποστείρωσης ή/και τις ασηπτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν.

2. Για τις τυποποιημένες συσκευασίες ραδιοφαρμάκων (kits) η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής περιλαμβάνει επίσης λεπτομέρειες σχετικά με τη βιομηχανική παραγωγή τους και με τη συνιστώμενη τελική διαδικασία για την παραγωγή του ραδιενεργού φαρμακευτικού προϊόντος.

Για τα ραδιονουκλεΐδια παρατίθενται και οι πυρηνικές αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα.

Γ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

1. Για την εφαρμογή της παρούσας παραγράφου, ως «πρώτες ύλες» πρέπει να νοούνται όλα τα συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος και, αν είναι ανάγκη, ο περιέκτης καθώς αυτά αναφέρονται ανωτέρω στην παράγραφο Α σημείο 1.

Σε περίπτωση που:

– ένα δραστικό συστατικό που δεν περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία κράτους μέλους ή

– ένα δραστικό συστατικό που περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία κράτους μέλους και παρασκευάζεται με μια μέθοδο η οποία ενδέχεται να καταλείπει προσμίξεις που δεν αναφέρονται στην μονογραφία της φαρμακοποιίας χωρίς η μονογραφία να επιτρέπει τη διεξαγωγή ικανοποιητικού ποιοτικού ελέγχου γι' αυτό,

δεν παράγεται από τον αιτούντα, ο τελευταίος μπορεί να φροντίσει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου βιομηχανικής παραγωγής, τα στοιχεία του ποιοτικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής και της διαδικασίας για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της μεθόδου να παρέχονται απευθείας στις αρμόδιες αρχές από τον παραγωγό του δραστικού συστατικού. Στην περίπτωση αυτή όμως ο παραγωγός παρέχει στον αιτούντα όλα τα αναγκαία στοιχεία που θα του επιτρέψουν να αναλάβει τις ευθύνες τους για το φάρμακο. Ο παραγωγός δεσμεύεται γραπτώς προς τον αιτούντα να εξασφαλίζει ομοιογένεια μεταξύ των διαφόρων παρτίδων και να μην τροποποιήσει τη διαδικασία παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει σχετικά τον αιτούντα. Τα έγγραφα και πληροφοριακά στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση για την εν λόγω τροποποίηση υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές.

Τα πληροφορικά στοιχεία και τα έγγραφα που, δυνάμει του άρθρου 3 δεύτερο εδάφιο σημαία ζ και η της απόφασης αυτής πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση αδείας, περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των αναλύσεων παρτίδων ιδίως για τα δραστικά συστατικά, οι οποίες αφορούν τον έλεγχο της ποιότητας όλων των συστατικών που έχουν χρησιμοποιηθεί. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες:

1.1. Πρώτες ύλες εγγεγραμμένες στις φαρμακοποιίες

Οι μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας εφαρμόζονται για όλα τα περιλαμβανόμενα σ' αυτή προϊόντα.

Για τα λοιπά προϊόντα και για τις παραγωγές που πραγματοποιούνται στην Ελλ. επικράτεια εφαρμόζονται οι μονογραφίες της εθνικής του φαρμακοποιΐας.

Η συμφωνία των συστατικών με τις προδιαγραφές της ευρωπαϊκής φαρμακοποιΐας ή της φαρμακοποιΐας ενός από τα κράτη μέλη αρκεί για την εφαρμογή του άρθρου δεύτερο εδάφιο σημείο ζ της υπουργικής απόφασης. Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των μεθόδων αναλύσεως δύναται να αντικαθίσταται από τη λεπτομερή αναφορά στην υπόψη φαρμακοποιΐα.

Πάντως, όταν μια πρώτη ύλη εγγεγραμμένη στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιΐα ή στην φαρμακοποιΐα ενός κράτους μέλους έχει παρασκευα-

σθεί σύμφωνα με μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις οι οποίες δεν ελέγχονται στη μονογραφία αυτής της φαρμακοποιΐας, οι προσμείξεις αυτές δηλώνονται μαζί με την ένδειξη του ανωτάτου επιτρεπτού ορίου και περιγράφεται κατάλληλη διαδικασία δοκιμών.

Οι χρωστικές ύλες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις του παραρτήματος VII της παρούσης.

Οι συνηθισμένες δοκιμές κάθε παρτίδας πρώτων υλών πρέπει να δηλώνονται κατά την αίτηση άδειας κυκλοφορίας. Εάν γίνονται άλλες δοκιμές εκτός από αυτές που αναφέρονται στη φαρμακοποιΐα, πρέπει να παρέχεται η απόδειξη ότι οι πρώτες ύλες ανταποκρίνονται στις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιΐας αυτής.

Σε περίπτωση που μια προδιαγραφή μιας μονογραφίας της ευρωπαϊκής φαρμακοποιΐας ή της εθνικής φαρμακοποιΐας κράτους μέλους δεν αρκεί για να διασφαλίζει την ποιότητα της ουσίας, η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ δύναται να απαιτήσει από την υπεύθυνο της κυκλοφορίας του προϊόντος καταλληλότερες προδιαγραφές.

Η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ ενημερώνει σχετικά τις υπεύθυνες αρχές της εν λόγω φαρμακοποιΐας. Ο υπεύθυνος για την κυκλοφορία του προϊόντος παρέχει στις αρχές της φαρμακοποιΐας αυτής λεπτομερή στοιχεία σχετικά με τις υποτιθέμενες ελλείψεις της μονογραφίας καθώς και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν.

Σε περίπτωση που μια πρώτη ύλη δεν περιγράφεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιΐα ούτε στη φαρμακοποιΐα κράτους μέλους μπορεί να γίνει αποδεκτή η εφαρμογή μιας μονογραφίας από φαρμακοποιΐα τρίτης χώρας. Στην περίπτωση αυτή, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο εφόσον είναι αναγκαίο από την αξιολόγηση της καταλληλότητας των διαδικασιών ελέγχου που περιέχονται στη μονογραφία και από μια μετάφραση, κατά περίπτωση.

1.2. Πρώτες ύλες μη εγγεγραμμένες σε φαρμακοποιΐα.

Τα συστατικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιΐα αποτελούν αντικείμενο μονογραφίας που περιέχει κάθε ένα από τους ακόλουθους τίτλους:

α) η ονομασία της ουσίας, που ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις της παραγράφου Α σημείο 2, συμπληρώνεται με τα εμπορικά ή με τα επιστημονικά συνώνυμα·

β) ο ορισμός της ουσίας, διατυπωμένος κατά τρόπο ανάλογο εκείνου που χρησιμοποιείται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιΐα, συνοδεύεται από τις αναγκαίες διευκρινίσεις ιδίως εφόσον είναι αναγκαίο σε ό,τι αφορά τη μοριακή δομή· πρέπει να συνοδεύεται από κατάλληλη περιγραφή της μεθόδου συνθετικής παρασκευής. Προκειμένου περί προϊόντων που δύναται να προσδιορισθούν μόνο από τον τρόπο παρασκευής τους, η περιγραφή του τρόπου αυτού πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χαρακτηρίζεται μια ουσία σταθερή τόσο ως προς τη σύνθεσή της όσο και ως προς τις επενέργειές της.

γ) Οι μέθοδοι προσδιορισμού της ταυτότητας δύνανται να περιγράφονται με την μορφή πλήρων τεχνικών, όπως εκείνες που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά την ανάπτυξη του προϊόντος και με τη μορφή ελέγχων που πρέπει να διεξάγονται συνήθως.

δ) Οι δοκιμασίες καθαρότητας περιγράφονται σε συνάρτηση με το σύνολο των προβλέψιμων προσμίξεων, ιδίως εκείνων που δύνανται να έχουν επιβλαβή ενέργεια, και, αν είναι ανάγκη, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του φαρμακευτικού συνδυασμού ο οποίος αποτελεί το αντικείμενο της αιτήσεως, θα ήταν δυνατό να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του ιδιοσκευάσματος ή να διαταράξουν τα αναλυτικά αποτελέσματα·

ε) Ως προς τα σύνθετα προϊόντα φυτικής ή ζωϊκής ή ανθρώπινης προελεύσεως, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της περιπτώσεως όπου πολλαπλές φαρμακολογικές δράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των κυρίων συστατικών, και της περιπτώσεως προϊόντων που περιέχουν μια ή περισσότερες ομάδες ουσιών με ανάλογη δραστικότητα, για τις οποίες δύναται να γίνει δεκτή μια συνολική μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού·

στ) όταν χρησιμοποιούνται υλικά ζωϊκής ή ανθρώπινης προελεύσεως περιγράφονται τα μέτρα για να εξασφαλιστεί η απουσία δυνητικώς παθογόνων παραγόντων·

ζ) για τα ραδιονουκλεΐδια, αναφέρονται η φύση του ραδιονουκλεϊδίου, η ταυτότητα του ισοτόπου, οι πιθανές προσμείξεις, ο φορέας, η χρήση και η ειδική δραστικότητα·

η) παρέχονται οι τυχόν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την εναποθήκευση της πρώτης ύλης και, εφόσον είναι αναγκαίο, το μέγιστο χρονικό διάστημα εναποθήκευσης πριν από την επανάληψη των δοκιμών.

1.3. Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να μεταβάλουν τη βιοδιαθεσιμότητα.

Οι παρακάτω πληροφορίες σχετικά με τα δραστικά συστατικά, είτε αυτά περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιΐες είτε όχι, παρέχονται ως στοιχεία της γενικής περιγραφής των δραστικών συστατικών εφόσον η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου εξαρτάται από αυτά:

- κρυσταλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας,
- μέγεθος των κόκκων, ενδεχομένων μετά την κονιοποίηση,
- κατάσταση ενυδάτωσης,
- συντελεστής κατανομής ελαίου/ύδατος (5).

Τα τρία πρώτα στοιχεία δεν εφαρμόζονται για τις ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά υπό μορφή διαλυμάτων.

2. Για τα βιολογικά φάρμακα, όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρωπίνου αίματος εφαρμόζονται οι διατάξεις της παρούσας παραγράφου.

Για τους σκοπούς της παραγράφου αυτής ως πρώτες ύλες νοούνται όλες οι ουσίες που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή του φαρμάκου. Ο όρος περιλαμβάνει τα συστατικά του φαρμάκου, και, εφόσον είναι αναγκαίο, του περιέκτη του, όπως αναφέρεται στην παράγραφο Α σημείο 1 ανωτέρω καθώς και τα υλικά εκκινήσεως όπως μικροοργανισμοί, ιστοί, φυτικής ή ζωϊκής προελεύσεως, κύτταρα ή βιολογικά υγρά (συμπεριλαμβανομένου του αίματος) ανθρώπινης ή ζωϊκής προελεύσεως και βιοτεχνολογικού κυτταρικού κατασκευάσματος. Η προέλευση και το ιστορικό των πρώτων υλών περιγράφονται και τεκμηριώνονται.

Η περιγραφή των πρώτων υλών περιλαμβάνει τη στρατηγική της παραγωγής, τις διαδικασίες καθορισμού-αδρανοποίησης με την αξιολόγηση της καταλληλότητάς τους και όλες τις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής οι οποίες αποβλέπουν στην εξασφάλιση της ποιότητας, ασφάλειας και ομοιογένειας μεταξύ των παρτίδων του τελικού προϊόντος.

2.1. Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα κυτταρικά χαρακτηριστικά παραμένουν αμετάβλητα στο επίπεδο που είχαν κατά την παραγωγή και μετέπειτα.

2.2. Σπόροι, τράπεζες κυττάρων, σύνολα ορού ή πλάσματος και άλλα υλικά βιολογικής προέλευσης και, εφόσον είναι δυνατόν, υλικά εκκινήσεως από τις οποίες παράγονται, ελέγχονται όσον αφορά τους τυχαίους παράγοντες.

Εάν η παρουσία τυχαίων δυνητικά παθογόνων παραγόντων είναι αναπόφευκτη η πρώτη ύλη χρησιμοποιείται μόνο εφόσον η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την απομάκρυνση ή/και αδρανοποίησή τους και αυτό πρέπει να αξιολογείται.

2.3. Όταν είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων βασίζεται σε σύστημα παρτίδων σπόρων και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων· για τους ορούς, χρησιμοποιούνται καθορισμένα σύνολα πρώτων υλών.

Για τα εμβόλια που περιέχουν βακτήρια και ιούς τα χαρακτηριστικά του παθογόνου παράγοντα αποδεικνύονται στο σπόρο. Πέραν τούτου, για τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμνούς, η σταθερότητα των χαρακτηριστικών εξασθένησης αποδεικνύεται και αυτή στο σπόρο. Αν η απόδειξη αυτή δεν επαρκεί, τα χαρακτηριστικά εξασθένησης αποδεικνύονται και στο στάδιο παραγωγής.

2.4. Για τα αλλεργιογόνα προϊόντα, περιγράφονται οι προδιαγραφές και οι μέθοδοι ελέγχου για το υλικό εκκινήσεως. Η περιγραφή περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με τη συλλογή, την προκατεργασία και την εναποθήκευση.

2.5. Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που παράγονται από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα ανθρωπίνου αίματος περιγράφονται και τεκμηριώνονται η προέλευση και τα κριτήρια καθώς και οι διαδικασίες συλλογής, μεταφοράς και εναποθήκευσης του υλικού εκκινήσεως.

Χρησιμοποιούνται καθορισμένα υλικού εκκινήσεως.

3. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα, οι πρώτες ύλες περιλαμβάνουν τα υλικά στόχου της ακτινοβολίας.

Δ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

1. Τα πληροφορικά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου 3 δεύτερο εδάφιο σημεία ζ και η της απόφασης αυτής περιλαμβάνουν ιδίως τα σχετιζόμενα με τους ελέγχους στο προϊόν οι οποίοι δύνανται να διεξάγονται στα ενδιάμεσα στάδια της παραγωγής, με σκοπό την πιστοποίηση της σταθερότητας των τεχνολογικών χαρακτηριστικών και της ομαλότητας της παραγωγής.

Οι δοκιμές αυτές είναι απαραίτητες για τον έλεγχο της συμφωνίας του φαρμακευτικού προϊόντος με τη σύνθεση, όταν κατ' εξαίρεση ο αιτών υποβάλλει μία μέθοδο ανάλυσης για το τελικό προϊόν η οποία δεν

(5) Η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ μπορεί να ζητεί επίσης τις τιμές pK/pH εάν θεωρεί ότι οι πληροφορίες αυτές είναι απαραίτητες.

περιλαμβάνει τον ποσοτικό προσδιορισμό του συνόλου των δραστικών συστατικών (ή των συστατικών του εκδόχου που υπόκεινται στις ίδιες με τα δραστικά συστατικά απαιτήσεις).

Το ίδιο εφαρμόζεται όταν ο έλεγχος της ποιότητας του τελικού προϊόντος εξαρτάται από τα αποτελέσματα ελέγχων που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγής, ιδίως στην περίπτωση που το προϊόν καθορίζεται βασικά από τη μέθοδο παρασκευής τους.

2. Για τα βιολογικά φάρμακα, όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα που έχουν παραχθεί από το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρωπίνου αίματος, οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις της ΠΟΥ. (Απαιτήσεις για τις βιολογικές ουσίες) χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές για όλους τους ελέγχους των σταδίων παραγωγής οι οποίοι δεν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, αν όχι σ' αυτή, στην εθνική φαρμακοποιία κράτους μέλους.

Για τα αδρανοποιημένα ή απηλλαγμένα τοξινών εμβόλια, η ουσιαστική αδρανοποίηση ή απομάκρυνση των τοξινών επαληθεύεται σε κάθε κύκλο παραγωγής εκτός εάν ο έλεγχος αυτός εξαρτάται από δοκιμασία με ευαίσθητα πειραματόζωα που διατίθενται σε περιορισμένο αριθμό. Στην περίπτωση αυτή, οι δοκιμασίες διεξάγονται έως ότου η σταθερότητα παραγωγής και η συσχέτιση με κατάλληλους ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγής επιτευχθούν και στη συνέχεια αντισταθμιστούν με κατάλληλους ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγής.

3. Για τα τροποποιημένα ή προσροφημένα αλλεργιογόνα, τα αλλεργιογόνα προϊόντα προσδιορίζονται ποιοτικά και ποσοτικά σ' ένα ενδιάμεσο στάδιο προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής.

Ε. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. Για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος, ως παρτίδα τελικού προϊόντος νοείται το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακοτεχνικής μορφής που προέρχονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικού και έχουν παρασκευασθεί ή/και αποστειρωθεί μαζί, ή, στην περίπτωση συνεχούς παραγωγικής διαδικασίας, το σύνολο των μονάδων που παρασκευάστηκαν μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Η αίτηση για τη χορήγηση αδείας κυκλοφορίας συνοδεύεται από τις δοκιμασίες που εφαρμόζονται συνήθως σε κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος. Για τις δοκιμασίες που δεν διεξάγονται πά-ντοτε αναφέρεται η συχνότητά τους. Παρέχονται τα όρια για την απελευθέρωση του προϊόντος.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα, που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου 3 δεύτερο εδάφιο σημεία ζ και η της απόφασης αυτής περιλαμβάνουν ιδίως τα σχετιζόμενα με τους ελέγχους που διεξάγονται στο τελικο προϊόν κατά την απελευθέρωσή του. Υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

Οι διατάξεις των μοναγραφιών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή αν όχι αυτής, της φαρμακοποιίας κράτους μέλους για τις φαρμακοτεχνικές μορφές, τους ανοσοορούς, τα εμβόλια και τα ραδιοφαρμακευτικά παρασκευάσματα εφαρμόζονται σε όλα τα προϊόντα που καθορίζονται σ' αυτές. Για όλους τους ελέγχους βιολογικών φαρμάκων όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα που παράγονται από το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρωπίνου αίματος που δεν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, αν όχι σ' αυτή, στην φαρμακοποιία κράτους μέλους, οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις στις απαιτήσεις για τις βιολογικές ουσίες της ΠΟΥ, χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές.

Εάν χρησιμοποιούνται διαδικασίες δοκιμασιών ή όρια εκτός εκείνων που αναφέρονται στις μοναγραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή αν όχι σ' αυτή, στην εθνική φαρμακοποιία κράτους μέλους, πρέπει να αποδεικνύεται ότι το τελικό προϊόν, αν υποβληθεί σε δοκιμασίες σύμφωνα με τις μοναγραφίες αυτές θα ανταποκρίνεται στις ποιοτικές απαιτήσεις που προβλέπονται από τη φαρμακοποιία για την εξεταζόμενη φαρμακοτεχνική μορφή.

1.1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος.

Ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος περιλαμβάνονται υποχρεωτικά στις δοκιμές του τελικού προϊόντος. Οι έλεγχοι αυτοί αφορούν, κάθε φορά που συντρέχει λόγος, τον καθορισμό των μέσων μαζών και των μέγιστων αποκλίσεων, τις μηχανικές, φυσικές ή μικροβιολογικές δοκιμασίες, τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά, τα φυσικά χαρακτηριστικά, όπως η πυκνότης, το pH ο δείκτης διαθλάσεως κ.λπ. Για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, οι προδιαγραφές και τα όρια ανοχής πρέπει να καθορίζονται, σε κάθε ειδική περίπτωση, από τον αιτούντα.

Οι συνθήκες των πειραμάτων, κατά περίπτωση ο εξοπλισμός και τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν και οι προδιαγραφές περιγράφονται λεπτομερώς, εφόσον δεν περιλαμβάνονται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στην εθνική φαρμακοποιία των κρατών μελών· το ίδιο γίνεται και στην περίπτωση που οι μέθοδοι που προβλέπονται από τις εν λόγω φαρμακοποιίες δεν είναι εφαρμόσιμες.

Εξάλλου, οι στερεές, φαρμακοτεχνικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα υποβάλλονται σε μελέτες in vitro της ελευθέρωσης και της ταχύτητας διάλυσής του ή των δραστικών συστατικών· αυτές οι μελέτες διεξάγονται και σε περίπτωση χορήγησης από άλλη οδό, εάν η αρμόδια υπηρεσία του ΕΟΦ το κρίνει αναγκαίο.

1.2. Προσδιορισμός της ταυτότητας και ποσοτικός προσδιορισμός του ή των δραστικών συστατικών.

Ο προσδιορισμός της ταυτότητας και ο ποσοτικός προσδιορισμός του ή των δραστικών συστατικών πραγματοποιούνται είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής είτε σε ορισμένο αριθμό μονάδων δόσεως που εξετάζονται μεμονωμένα.

Εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, οι μέγιστες ανεκτές αποκλίσεις της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόν δεν μπορούν να υπερβαίνουν το +/-5% κατά τη στιγμή της παραγωγής.

Με βάση τις δοκιμασίες σταθερότητας, ο παραγωγός πρέπει να προτείνει και να δικαιολογεί τα μέγιστα ανεκτά όρια ανοχής για την περιεκτικότητα σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόν, που ισχύουν μέχρι το τέλος της προτεινόμενης περιόδου ισχύος του προϊόντος.

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα συνθέτων μειγμάτων, όπου ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών συστατικών, πολυαρίθμων ή περιεχομένων σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε ευαίσθητες έρευνες δυσχερώς εφαρμόσιμες σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοστικός προσδιορισμός ενός ή περισσοτέρων δραστικών συστατικών στο τελικό προϊόν δύναται να παραλείπεται, υπό το ρητό όρο ότι αυτοί οι ποσοτικοί προσδιορισμοί διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγής. Η εξαίρεση αυτή δεν δύναται να εκτείνεται στην ταυτοποίησή των εν λόφω ουσιών. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική συμπληρώνεται τότε με μέθοδο ποσοτικού υπολογισμού, που επιτρέπει στις αρμόδιες αρχές να επαληθεύουν αν το φαρμακευτικό προϊόν που έχει τεθεί σε κυκλοφορία, συμφωνεί με τη σύνθεση.

Ένας in vivo ή in vitro προσδιορισμός της βιολογικής δραστικότητας είναι υποχρεωτικός εφόσον οι φυσικοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή πληροφοριακών στοιχείων για την ποιότητα του προϊόντος. Ο προσδιορισμός αυτός περιλαμβάνει, εφόσον είναι δυνατόν υλικά αναφοράς και στατιστική ανάλυση που επιτρέπει τον υπολογισμό των ορίων εμπισοστύνης. Όταν οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν να πραγματοποιηθούν σε ενδιάμεσο στάδιο προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής.

Όταν από τις παρεχόμενες στην παάγραφο Β ενδείξεις προκύπτει ότι χρησιμοποιήθηκε σημαντική περίσσεια δραστικού συστατικού για την παραγωγή του φαρμακευτικού προϊόντος, η περιγραφή των μεθόδων ελέγχου του τελικού προϊόντος περιλαμβάνει, κατά περίπτωση, τη χημική και, εφόσον χρειάζεται την τοξικοφαρμακολογική μελέτη της αλλοιώσεως που έχει υποστεί η ουσία αυτή, και ενδεχομένως το χαρακτηρισμό ή/και τον ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων αποικοδομήσεως.

1.3. Προσδιορισμός της ταυτότητας και ποσοτικός προσδιορισμός των συσταιτκών του εκδόχου.

Εφόσον είναι αναγκαίο, τα συστατικά του ή των εκδόχων αποτελούν αντικείμενο προσδιορισμού τουλάχιστον της ταυτότητάς τους.

Η προτεινόμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό της ταυτότητας των χρωστικών υλών πρέπει να καθιστά δυνατή την επαλήθευση ότι αυτές περιλαμβάνονται στο παράρτημα VII της παρούσας.

Υπόκεινται υποχρεωτικά σε δοκιμασία για το ανώτατο και το κατώτατο όριο τα συντηρητικά και σε δοκιμασία για το ανώτατο όριο όλα τα άλλα συστατικά του εκδόχου που μπορεί να έχουν δυσμενή επίδραση στις οργανικές λειτουργίες· το έκδοχο υπόκειται υποχρεωτικά σε δοκιμασία για το ανώτατο και το κατώτατο όριο, εάν ενδέχεται να έχει επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα κάποιας δραστικής ουσίας εκτός κι αν η βιοδιαθεσιμότητα έχει εξασφαλιστεί από άλλες κατάλληλες δοκιμασίες.

1.4. Δοκιμασίες ασφαλείας.

Ανεξάρτητα από τις τοξικοφαρμακολογικές δοκιμασίες που υποβάλλονται με την αίτηση αδείας κυκλοφορίας, στον αναλυτικό φάκελο, περιλαμβάνονται δοκιμασίες ασφαλείας όπως στειρότητας, βακτηριακής ενδοτοξίνης, πυρετογόνων και τοπικής ανοχής σε ζώα, κάθε φορά που τέτοιες δοκιμασίες πρέπει να διενεργούνται ως συνήθης διαδικασία για να εξακριβώνεται η ποιότης του προϊόντος.

2. Για όλους τους ελέγχους βιολογικών φαρμάκων όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανρωπίνου αίματος που δεν καθορίζονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία, ή αν όχι σ' αυτή, στην εθνική φαρμακοποιία κράτους μέλους, χρησιμεύουν ως κατευθυντήριες γραμμές οι διαδικασίες και τα κριτήρια αποδοχής που έχουν δημοσιευθεί ως συστάσεις στις απαιτήσεις της ΠΟΥ για τις βιολογικές ουσίες.

3. Για τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα περιγράφονται η ραδιονουκλεϊδική καθαρότητα, η ραδιοχημική καθαρότητα και η ειδική δραστικότητα. Όσον αφορά την περιεκτικότητα σε ραδιενέργεια, αυτή πρέπει να μην αποκλίνει από την αναφερόμενη στην ετικέτα περισσότερο από +/-10%.

Για τις γεννήτριες (generators) απαιτούνται λεπτομέρειες σχετικά με τις δοκιμασίες στα μητρικά και θυγατρικά ραδιονουκλεΐδια. Όσον αφορά τα εκλούσματα των γεννητριών παρέχονται δοκιμές για τα μητρικά ραδιονουκλεΐδια και για τα άλλα στοιχεία του συστήματος γεννητριών.

Για τις τυποποιημένες συσκευασίες ραδιοφαρμάκων (KITS) οι προδιαγραφές του τελικού προϊόντος περιλαμβάνουν δοκιμασίες για την απόδοση των προϊόντων μετά τη ραδιενεργό σήμανση. Περιλαμβάνονται επίσης κατάλληλοι έλεγχοι της ραδιοχημικής και ραδιονουκλεϊδικής καθαρότητας της ραδιοσημασμένης ένωσης. Προσδιορίζεται η ταυτότητα και πραγματοποιείται ποσοτικός προσδιορισμός όλων των σημαντικών για η ραδιενεργό σήμανση υλικών.

ΣΤ. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου 4 δεύτερη παράγρ. σημεία στ' και ζ' της απόφασης αυτής υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

Ο αιτών υποχρεούται να περιγράφει τις έρευνες οι οποίες επέτρεψαν τον προσδιορισμό της προτεινόμενης διάρκειας ισχύος, των υποδεικνυομένων συνθηκών διατηρήσεως και των προδιαγραφών στο τέλος της διάρκειας ισχύος.

Όταν ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποικοδομήσεως, ο αιτών πρέπει να τα δηλώνει και να υποδεικνύει μεθόδους ταυτοποιήσεως και διαδικασίες ελέγχου.

Τα συμπεράσματα πρέπει να περιέχουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων που δικαιολογούν την προτεινόμενη διάρκεια ισχύος από τις υποδεικνυόμενες συνθήκες διατηρήσεως και τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος στο τέλος της διάρκειας ισχύος υπό τις ίδιες συνθήκες διατηρήσεως.

Αναφέρεται το μέγιστο αποδεκτό ποσοστό προϊόντων αποικοδομήσεως στο τέλος της διάρκειας ισχύος.

Υποβάλλεται μελέτη της αλληλεπιδράσεως μεταξύ του προϊόντος και του περιέκτη σε κάθε περίπτωση που τέτοιος κίνδυνος αλληλεπιδράσεως θεωρείται πιθανός, ιδίως όταν πρόκειται για ενέσιμα παρασκευάσματα ή αερολύματα εσωτερικής χρήσεως.

2. Για τα βιολογικά φάρμακα όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα που παράγονται με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρωπίνου αίματος, όταν οι δοκιμασίες σταθερότητας δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, δοκιμασίες ενδεικτικές της σταθερότητας μπορούν να διεξάγονται σε ενδιάμεσο στάδιο όσο το δυνατόν προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής. Πέραν τούτου, η σταθερότητα του τελικού προϊόντος πρέπει να αξιολογείται με άλλες δευτερεύουσες δοκιμασίες.

3. Όσον αφορά τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα παρέχονται στοιχεία για τη σταθερότητα των γεννητριών των «ΚΙΤ» και των ραδιοσημασμένων προϊόντων. Επίσης, τεκμηριώνεται η σταθερότητα κατά τη χρήση των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων στις φύσιγγες πολλαπλής χρήσεως.

ΜΕΡΟΣ 3

ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση αδείας, δυνάμει του άρθρου δεύτερο εδάφιο σημείο η' της υπουργικής αυτής απόφασης υποβάλλονται σύμφωνα με τους ακόλουθους κανόνες.

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι δοκιμασίες ασφαλείας να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής που καθορίζονται στις οδηγίες 87/18/ΕΟΚ (ΕΕL 15/29 της 17.1.87), και 88/320/ΕΟΚ (ΕΕL 145/35 της 11.6.88) του συμβουλίου.

Οι τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες πρέπει να εμφαίνουν:

α) τα όρια τοξικότητας του προϊόντος και τις τυχόν επικίνδυνες ή ανεπιθύμητες ενέργειες, υπό τις προβλεπόμενες συνθήκες χρήσεως για τον άνθρωπο. Αυτές, πρέπει να αξιολογούνται σε συνάρτηση με την παθολογική κτάσταση.

β) τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες, σε ποιοτική και ποσοτική σχέση με την προτεινόμενη χρήση στον άνθρωπο. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και να δύνανται να γενικεύονται. Εφόσον ενδείκνυται χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες κατά την εκπόνηση των πειραματικών μεθόδων και κατά την εκτίμηση των αποτελεσμάτων.

Επιπλέον, είναι αναγκαίο να γίνεται ενημέρωση των κλινικών ιατρών όσον αφορά τη δυνατότητα της χρησιμοποιήσεως του προϊόντος στη θεραπευτική.

2. Στην περίπτωση που φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για τοπική χρήση, πρέπει να ερευνάται η απορρόφηση λαμβάνοντας επίσης υπόψη την ενδεχόμενη χρήση του προϊόντος ως επίθεμα σε δέρμα που παρουσιάζει τραύματα και την πιθανή απορρόφηση μέσω άλλων επιφανειών. Μόνον αν έχει αποδειχθεί ότι η απορρόφηση υπ' αυτές τις συνθήκες είναι αμελητέα, δύναται να παραλειφθούν οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' επανειλημμένων χορηγήσεων δια γενικής οδού, οι δοκιμές εμβρυϊκής τοξικότητας και ο έλεγχος της αναπαραγωγικής λειτουργίας.

Αν, πάντως, κατά τη διάρκεια του κλινικού πειραματισμού αποδεικνύεται απορρόφηση, πρέπει να διεξάγονται οι δοκιμασίες τοξικότητας σε ζώα, περιλαμβανομένων, κατά περίπτωση των δοκιμασιών εμβρυϊκής τοξικότητας.

Σε όλες τις περιπτώσεις οι δοκιμασίες τοπικής ανοχής μετά από επανειλημμένη χρήση, πρέπει να διεξάγονται με ιδιαίτερη φροντίδα και να περιλαμβάνουν ιστολογικούς ελέγχους. Πρέπει να αντιμετωπίζεται η έρευνα για τη δυνατότητα ευαισθητοποιήσεως και ερευνάται η καρκινογεννητική ενέργεια στις περιπτώσεις που προβλέπονται στην παράγραφο ΙΙ Ε του παρόντος μέρους.

3. Για τα βιολογικά φάρμακα, όπως τα εμβόλια, οι οροί, οι τοξίνες, τα αλλεργιογόνα προϊόντα και τα φάρμακα με βάση το ανθρώπινο αίμα ή το πλάσμα ανθρωπίνου αίμαοτς είναι δυνατόν να απαιτηθεί προσαρμογή των απαιτήσεων του παρόντος μέρους για κάθε μεμονωμένο προϊόν· για το λόγο αυτό, ο αιτών αιτιολογεί το πρόγραμμα δοκιμασιών που ακολούθησε.

Κατά την κατάρτιση του προγράμματος δοκιμασιών λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα:

- οι δοκιμασίες που απαιτούν επανειλημμένη χορήγηση του προϊόντος σχεδιάζονται κατά τρόπο ώστε να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή πρόκληση αντισωμάτων και η παρεμβολή τους.
- εξετάζεται το ενδεχόμενο μελέτης της αναπαραγωγικής λειτουργίας, της εμβρυικής και περιγεννητικής τοξικότητας των μεταλλαξιογόνων και καρκινογόνων ιδιοτήτων. Όταν ενέχονται συστατικά εκτός του ή των δραστικών συστατικών οι μελέτες αυτές μπορούν να παραλειφθούν εφόσον επιβεβαιωθεί η απομάκρυνσή τους.

4. Γα τα ραδιοφαρμακευτικά προϊόντα αναγνωρίζεται ότι η τοξικότητα μπορεί να συνδέεται με τη δόση της ακτινοβολίας. Στη διαγνωστική, αυτό αποτελεί συνέπεια της χρήσης ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων ενώ στη θεραπευτική αποτελεί επιθυμητή ιδιότητα. Συνεπώς, η αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να λαμβάνει υπόψη απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα και δοσιμετρικές πτυχές της ακτινοβόλησης. Η έκθεση οργάνων και ιστών στις ακτινοβολίες τεκμηριώνεται. Οι εκτιμήσεις για την απορροφούμενη δόση της ακτινοβολίας υπολογίζονται βάσει καθορισμένου και διεθνώς αναγνωρισμένου συστήματος για μια δεδομένη οδό χορηγήσεως.

5. Ερευνάται η τοξικότητα και η φαρμακοκινητική των εκδόχων που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα.

6. Σε περίπτωση ενδεχομένης σημαντικής αποικοδόμησης του φαρμάκου κατά την αποθήκευσή του πρέπει να προβλέπεται μελέτη των τοξικολογικών ιδιοτήτων των προϊόντων αποικοδομήσεως.

II. ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Α. ΤΟΞΙΚΟΤΗΣ

1. Τοξικότης δι' εφάπαξ χορηγήσεως

Η δοκιμασία οξείας τοξικότητας είναι η ποιοτική και ποσοτική μελέτη των τοξικών φαινομένων που μπορούν να προκληθούν από μια εφάπαξ χορήγησή της ή των δραστικών ουσιών που περιέχονται στο φαρμακευτικό προϊόν, στις αναλογίες και στη φυσικο–χημική κατάσταση υπό τις οποίες περιέχονται στο προϊόν υπό την οριστική του μορφή.

Η δοκιμασία οξείας τοξικότητας πρέπει να διεξάγεται σε δύο ή περισσότερα είδη θηλαστικών καθορισμένης καταγωγής, εκτός των περιπτώσεων όπου δικαιολογείται η χρησιμοποίηση ενός είδους. Κανονικά χρησιμοποιούνται τουλάχιστον δύο διαφορετικοί οδοί χορηγήσεως: μία είναι ίδια ή όμοια με εκείνη που προτείνεται για χρήση στον άνθρωπο και μία άλλη που εξασφαλίζει τη συστηματική έκθεση στην ουσία.

Η μελέτη αυτή περιγράφει τα παρατηρηθέντα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένων των τοπικών αντιδράσεων. Η περίοδος παρατηρήσεως των πειραματοζώων καθορίζεται από τον ερευνητή και επαρκεί για να καταδειχθεί η βλάβη ή η αποκατάσταση ιστών ή οργάνων. Θα διαρκεί συνήθως δεκατέσσερις ημέρες, και πάντως δεν θα είναι μικρότερη των επτά ημερών, χωρίς όμως να υποβάλλονται τα ζώα σε μακρά δοκιμασία.

Τα ζώα που πεθαίνουν κατά την περίοδο παρατηρήσεως μπορούν να υποβληθούν σε νεκροψία όπως επίσης και όλα τα ζώα που επιβιώνουν καθόλη τη διάρκεια της περιόδου παρατηρήσεως. Πρέπει να αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο διενέργειας ιστοπαθολογικών εξετάσεων σε κάθε όργανο το οποίο κατά τη νεκροψία παρουσιάζει μακροσκοπικές αλλοιώσεις. Από τα ζώα που χρησιμοποιούνται στη μελέτη πρέπει να λαμβάνονται όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες.

Οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' εφάπαξ χορηγήσεως πρέπει να διεξάγονται κατά τρόπο ώστε να αποκαλύπτονται τα σημεία οξείας τοξικότητας και να αξιολογείται κατά το δυνατόν ο τρόπος επελεύσεως του θανάτου. Πρέπει να διενεργείται σε κατάλληλα είδη ποσοτική εκτίμηση της κατά προσέγγιση θανατηφόρου δόσεως και να συλλέγονται στοιχεία για τη σχέση δόσεως – αποτελέσματος χωρίς εντούτοις να απαιτείται υψηλό επίπεδο ακριβείας.

Οι μελέτες αυτές μπορούν να παράσχουν ένδειξη για τις πιθανές επιπτώσεις της οξείας υπερδοσολογίας στον άνθρωπο και να χρησιμεύσουν στη διαμόρφωση μελετών τοξικότητας στις οποίες απαιτείται επανειλημμένη χορήγηση δόσεως στα κατάλληλα είδη ζώων.

Σε περίπτωση συνδυασμού δραστικών ουσιών, η μελέτη διεξάγεται κατά τρόπο ώστε να ελέγχεται η ύπαρξη ή μη φαινομένων επαυξήσεως της τοξικότητας ή η εμφάνιση καινοφανών τοξικών ενεργειών.

2. Τοξικότης δι' επανειλημμένης χορηγήσεως («υποξεία» και «χρονία» τοξικότης).

Οι δοκιμασίες τομικότητας δι' επανειλημμένης χορηγήσεως αποσκοπούν στο να αποκαλύψουν τις λειτουργικές ή και παθολαγοανατομικές αλλοιώσεις, που επέρχονται από τις επανειλημμένες χορηγήσεις της δραστικής ουσίας ή του συνδυασμού δραστικών ουσιών, και στο να καθορίσουν τις συνθήκες εμφανίσεως αυτών των αλλοιώσεων σε συνάρτηση με τη δοσολογία.

Γενικά είναι ευχαίο να γίνονται δύο δοκιμασίες: μία βραχύχρονια, διαρκείας δύο έως τεσσάρων εβδομάδων, και μία άλλη μακροχρόνια, της οποίας η διάρκεια εξαρτάται από τις συνθήκες της κλινικής εφαρμογής.

Σκοπός αυτής της τελευταίας δοκιμασίας είναι να προσδιοριστούν πειραματικά τα όρια της μη τοξικής δόσης του εξεταζόμενου προϊόντος και η συνήθης διάρκεια αυτής είναι τρεις έως έξι μήνες.

Για τα φαρμακευτικά προϊόντα που πρέπει να χορηγούνται εφάπαξ στον άνθρωπο, εκτελείται μία μοναδική δοκιμασία διαρκείας δύο έως τεσσάρων εβδομάδων.

Αν, πάντως λαμβανομένης υπόψη της προβλεπόμενης διάρκειας χρήσεως στον άνθρωπο, ο υπεύθυνος ερευνητής κρίνει πρόσφορο να υιοθετήσει διαφορετικές διάρκειες πειραματισμού – μεγαλύτερες ή μικρότερες – από τις αναφερόμενες ανωτέρω, υποχρεούται να δικαιολογήσει αυτό καταλλήλως.

Επιπλέον ο ερευνητής πρέπει να δικαιολογήσει τις επιλεγείσες δόσεις.

Οι δοκιμασίες δι' επανειλημμένων δόσεων πρέπει να διεξάγονται σε δύο είδη θηλαστικών από τα οποία το ένα πρέπει να ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Η εκλογή της ή των οδών χορηγήσεως πρέπει να λαμβάνει υπόψη αυτές που προβλέπονται για τη θεραπευτική χρήση και τις δυνατότητες απορροφήσεως. Ο τρόπος και η συχνότης των χορηγήσεων πρέπει να αναφέρονται σαφώς.

Πρέπει να επιλέγεται η μέγιστη δόση, ώστε να εμφανίζονται οι επιβλαβείς ενέργειες οι μικρότερες δόσεις επιτρέπουν, τότε, τον καθορισμό των ορίων ανοχής του προϊόντος στο ζώο.

Οι πειραματικές συνθήκες και οι πραγματοποιούμενοι έλεγχοι πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σπουδαιότητα του αντιμετωπιζόμενου προβλήματος και να καθιστούν δυνατή την εκτίμηση των ορίων εμπιστοσύνης, κάθε φορά που αυτό είναι δυνατόν και τουλάχιστον σε ό,τι αφορά τα μικρά τρωκτικά.

Η αξιολόγηση των τοξικών αποτελεσμάτων βασίζεται στην εξέταση της συμπεριφοράς, της αναπτύξεως, του τύπου αίματος και των λειτουργικών δοκιμασιών, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με τα όργανα απεκκρίσεως καθώς και σε εκθέσεις νεκροψίας συνοδευόμενες από ιστολογικές εξετάσεις. Ο τύπος και η έκταση κάθε κατηγορίας εξετάσεων επιλέγονται λαμβάνοντας υπόψη το είδος του ζώου που χρησιμοποιείται και την κατάσταση των επιστημονικών γνώσεων.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ήδη ουσιών που έχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, οι μακροχρόνιες δοκιμές δύνανται, με αιτιολόγηση από τον πειραματιστή, να απλοποιούνται καταλλήλως, πλην των περιπτώσεων όπου οι εξετάσεις οξείας και υποξείας τοξικότητας καταδεικνύουν αύξηση της τοξικότητας ή νέες τοξικές ενέργειες.

Β. ΕΞΕΤΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Αν τα αποτελέσματα των άλλων διεξαχθέντων πειραμάτων εμφανίζουν στοιχεία που δύνανται να δημιουργούν υπόνοια επιβλαβών ενεργειών στους γόνους ή αλλοιώσεις της ανδρικής ή γυναικείας αναπαραγωγικής ικανότητας, η αναπαραγωγική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται καταλλήλως.

Γ. ΕΜΒΡΥΙΚΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΕΝΝΕΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΣ

Η έρευνα αυτή συνίσταται στην εξέταση των τοξικών ενεργειών, ιδίως των τερατογεννητικών, που είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στο προϊόν της συλλήψεως, όταν το εξεταζόμενο φάρμακο χορηγείται στο θήλυ κατά τη διάρκεια της κυήσεως.

Αν και μέχρι του παρόντος οι δοκιμασίες αυτές έχουν περιορισμένη μόνο προγνωστική αξία όσον αφορά την εφαρμογή των αποτελεσμάτων στον άνθρωπο, εντούτοις θεωρείται ότι επιτρέπουν τη συλλογή σημαντικών πληροφοριών όταν τα αποτελέσματα εμφανίζουν επιπτώσεις όπως απορρόφηση και άλλες ανωμαλίες.

Η μη πραγματοποίηση των δοκιμασιών αυτών, είτε διότι τα φαρμακευτικά προϊόντα δεν χρησιμοποιούνται συνήθως από γυναίκες που ενδέχεται να τεκνοποιήσουν, είτε για άλλους λόγους, πρέπει να δικαιολογείται επαρκώς.

Οι μελέτες εμβρυικής τοξικότητας διεξάγονται κατά κανόνα σε δύο είδη θηλαστικών από τα οποία το ένα δεν πρέπει να ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Οι περί – και μεταγεννητικές μελέτες διεξάγονται σ' ένα είδος. Όταν είναι γνωστό ότι ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου σ' ένα δεδομένο είδος είναι ανάλογος του μεταβολισμού του στον άνθρωπο, το είδος αυτό είναι ευχαίο να περιληφθεί στη μελέτη. Επίσης είναι επιθυμητό το ένα από τα χρησιμοποιούμενα είδη να ταυτίζεται μ' ένα από τα είδη που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη της τοξικότητας δι' επανειλημμένης χορηγήσεως.

Οι λεπτομέρειες του πειράματος (αριθμός ζώων, δόσεις, χρονική στιγμή χορηγήσεως και κριτήρια υπολογισμού των αποτελεσμάτων) καθορίζονται, λαμβάνοντας υπόψη την κατάκτηση των επιστημονικών γνώσεων, κατά τη στιγμή της καταθέσεως του φακέλου, και τη στατιστική σημαία που πρέπει να έχουν τα αποτελέσματα.

Δ. ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Η μελέτη των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων αποσκοπεί στην αποκάλυψη των μεταβολών που προκαλούνται από κάποια ουσία στο γενετικό υλικό ατόμων ή κυττάρων, με αποτέλεσμα οι απόγονοι να διαφέρουν από τους προγόνους κατά τρόπο μόνιμο και κληρονομικό. Η μελέτη αυτή απαιτείται για κάθε νέα ουσία.

Ο αριθμός, οι τύποι και τα κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων καθορίζονται λαμβάνοντας υπόψη τις επιστημονικές γνώσεις τη στιγμή της κατάθεσης του φακέλου.

Ε. ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Πειραματισμοί για την αποκάλυψη καρκινογόνων ιδιοτήτων απαιτούνται συνήθως:

α) για τα προϊόντα που παρουσιάζουν στενή χημική αναλογία με αναγνωρισμένες καρκινογόνες ή συγκαρκινογόνες ενώσεις.

β) για τα προϊόντα που έχουν προκαλέσει ύποπτες εκδηλώσεις κατά τη διάρκεια των μακροχρονίων τοξικολογικών δοκιμασιών.

γ) για τα προϊόντα που έχουν δώσει ύποπτα αποτελέσματα στις δοκιμασίες των μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων ή σε άλλες βραχυχρόνιες δοκιμασίες καρκινογόνων ιδιοτήτων.

Τέτοιοι πειραματισμοί δύνανται επίσης να απαιτούνται για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στη σύνθεση των φαρμακευτικών προϊόντων που ενδέχεται να χορηγούνται τακτικά για μακρά περίοδο της ζωής.

Οι μέθοδοι διεξαγωγής των πειραματισμών καθορίζονται λαμβάνοντας υπόψη τις επιστημονικές γνώσεις τη στιγμή της κατάθεσης του φακέλου.

ΣΤ. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΗ

Με τον όρο φαρμακοδυναμική νοείται η μελέτη των μεταβολών που προκαλούνται από το φάρμακο στις λειτουργίες των οργανισμών, είτε οι λειτουργίες αυτές είναι κανονικές είτε πειραματικά τροποποιημένες.

Η μελέτη αυτή πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με δύο ξεχωριστές αρχές.

Αφενός, η μελέτη αυτή πρέπει να περιγράφει με κατάλληλο τρόπο τις δράσεις επί των οποίων βασίζονται οι προτεινόμενες πρακτικές εφαρμογές εκφράζοντας τα αποτελέσματα ποσοτικά (καμπύλες δόσεως – ενέργειας, χρόνου – ενέργειας κ.λπ.) και, όσο είναι δυνατόν, σε σύγκριση με προϊόν του οποίου η δραστικότης είναι πολύ γνωστή. Αν ένα προϊόν εμφανίζεται ως έχον μεγαλύτερο θεραπευτικό συντελεστή, η διαφορά πρέπει να καταδεικνύεται με τη βοήθεια των ορίων εμπιστοσύνης.

Αφετέρου, ο ερευνητής πρέπει να παρέχει ένα γενικό χαρακτηρισμό του προϊόντος, με ειδική αναφορά στις δυνατότητες παρενεργειών. Γενικά, αρμόζει να διερευνώνται οι κύριες λειτουργίες των φυσιολογικών συστημάτων και το βάθος της διερευνήσεως αυτής πρέπει να αυξάνεται στο μέτρο που οι δόσεις, που δύνανται να προκαλέσουν αυτές τις παρενέργειες προσεγγίζουν εκείνες που παράγουν τις κύριες δράσεις για τις οποίες προτείνεται.

Οι πειραματικές τεχνικές, όταν δεν είναι συνήθεις, πρέπει να περιγράφονται με τρόπο ώστε να επιτρέπουν τη δυνατότητα αναπαραγωγής τους, και ο ερευνητής πρέπει να καταδεικνύει το κύρος τους. Τα πειραματικά δεδομένα παρουσιάζονται κατά τρόπο σαφή και για ορισμένους τύπους δοκιμών, παρατίθεται η στατιστική σημασία τους.

Επίσης πρέπει να ερευνάται, εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, ενδεχόμενη ποσοτική μεταβολή των ενεργειών, απορρέουσα από επανειλημμένες δόσεις.

Οι φαρμακευτικοί συνδυασμοί δύνανται να είναι το αποτέλεσμα είτε φαρμακολογικών θεωρήσεων είτε κλινικών ενδείξεων.

Στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμική μελέτη πρέπει να επισημαίνει τις αλληλεπιδράσεις που καθιστούν τον ίδιο το συνδυασμό ενδεδειγμένο για κλινική χρήση.

Στη δεύτερη περίπτωση, όπου η επιστημονική αιτιολόγηση του φαρμακευτικού συνδυασμού αναζητείται στον κλινικό πειραματισμό, πρέπει να ερευνάται αν οι αναμενόμενες ενέργειες από το συνδυασμό δύνανται να καταστούν εμφανείς στα ζώα, και τουλάχιστον πρέπει να ελέγχεται η σπουδαιότης των παρενεργειών.

Αν ένας συνδυασμός περιλαμβάνει μια νέα δραστική ουσία, η τελευταία αυτή πρέπει προηγουμένως να έχει γίνει αντικείμενο, εις βάθος μελέτης.

Ζ. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Ως φαρμακοκινητική νοείται η συμπεριφορά του προϊόντος εντός του οργανισμού και περιλαμβάνει τη μελέτη της απορροφήσεως, της κατανομής, της βιομετατροπής και της απεκκρίσεως.

Η μελέτη των διαφόρων αυτών φάσεων δύναται να διεξάγεται τόσο με φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους, όσο και με παρατήρηση της ίδιας φαρμακοδυναμικής δραστικότητας του προϊόντος.

Οι πληροφορίες που αφορούν την κατανομή, τη βιομετατροπή και την απέκκριση είναι αναγκαίες για τα χημειοθεραπευτικά προϊόντα (αντιβιοτικά κ.λπ.) και για εκείνα των οποίων η χρήση βασίζεται σε μη φαρμακοδυναμικές ενέργειες (ιδίως πολυάριθμα μέσα διαγνώσεως κ.λπ.), και σε όλες τις περιπτώσεις όπου τα λαμβανόμενα πληροφοριακά στοιχεία είναι απαραίτητα, για την εφαρμογή στον άνθρωπο.

Για τα προϊόντα με φαρμακοδυναμική ενέργεια, είναι απαραίτητη η φαρμακοκινητική εξέταση.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, δεν απαιτούνται φαρμακοκινητικές έρευνες, εφόσον οι τοξικολογικές δοκιμασίες και ο κλινικός πειραματισμός δικαιολογούν την παράλειψή τους.

Η. ΤΟΠΙΚΗ ΑΝΟΧΗ

Σκοπός των μελετών τοπικής ανοχής είναι να επιβεβαιώσουν εάν τα φαρμακευτικά προϊόντα (τόσο τα δραστικά συστατικά όσο και τα έκδοχα) γίνονται ανεκτά σε σημεία του σώματος με τα οποία ενδέχεται να έλθει σε επαφή το προϊόν όταν χορηγείται για κλινική χρήση. Η μέθοδος δοκιμασίας πρέπει να επιτρέπει να διακρίνονται οι μηχανικές ενέργειες που οφείλονται στον τρόπο χορηγήσεως ή οι καθαρά φυσικοχημικές ενέργειες του προϊόντος από τις τοξικολογικές ή φαρμακοδυναμικές ενέργειες.

ΜΕΡΟΣ 4
ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 3 παράγραφος 2 σημείο 8 της παρούσης απόφασης υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις.

Ως κλινική μελέτη νοείται η συστηματική μελέτη φαρμακευτικών προϊόντων σε ανθρώπους, είτε ασθενείς είτε υγιείς εθελοντές, με σκοπό την ανακάλυψη ή την επαλήθευση των ενεργειών των εξεταζόμενων προϊόντων ή και τον εντοπισμό τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών σ' αυτό, ή και τη μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των προϊόντων.

Η αίτηση αδείας κυκλοφορίας αξιολογείται με βάση τις κλινικές μελέτες περιλαμβανομένων των μελετών κλινικής φαρμακολογίας, που έχουν σχεδιασθεί για να προσδιορίσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως του εν λόγω προϊόντος, λαμβανομένων υπόψη των θεραπευτικών ενδείξεων του για τον άνθρωπ. Τα θεραπευτικά πλεονεκτήματα πρέπει να υπερισχύουν των ενδεχομένων κινδύνων.

Α. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Τα κλινικά πληροφοριακά στοιχεία που πρέπει να παρέχονται δυνάμει του άρθρου 3 δεύτερο εδάφιο σημείο η, της απόφασης αυτής πρέπει να επιτρέπουν τη διαμόρφωση μιας ικανοποιητικώς θεμελιωμένης και επιστημονικά έγκυρης γνώμης για το αν το φαρμακευτικό προϊόν ικανοποιεί τα κριτήρια της χορήγησης αδείας κυκλοφορίας. Συνεπώς απαραίτητη προϋπόθεση είναι να υποβάλλονται τα αποτελέσματα όλων των κλινικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί τόσο τα ευνοϊκά όσο και τα μη ευνοϊκά.

Των κλινικών μελετών πρέπει πάντοτε να προηγούνται φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμασίες που διεξάγονται σε ζώα σύμφωνα με τις διατάξεις του τρίτου μέρους του παρόντος παραρτήματος. Ο ερευνητής πρέπει να λαμβάνει γνώση των συμπερασμάτων των φαρμακολογικών και τοξικολογικών δοκιμασιών και συνεπώς ο αιτών πρέπει να του παρέχει τουλάχιστον το φάκελο του ερευνητή που περιλαμβάνει όλες τις σχετικές πληροφορίες που ήταν γνωστές πριν από την έναρξη των κλινικών μελετών συμπεριλαμβανομένων των χημικών, φαρμακευτικών και βιολογικών δεδομένων σε ζώα, και των αποτελεσμάτων προηγουμένων κλινικών μελετών, με επαρκή δεδομένα που να δικαιολογούν τη φύση, την κλίμακα και τη διάρκεια των προτεινόμενων μελετών. Οι πλήρεις φαρμακολογικές και τοξικολογικές εκθέσεις παρέχονται εφόσον ζητηθούν. Για τα υλικά ανθρώπινης ή ζωικής προελεύσεως χρησιμοποιούνται όλα τα διαθέσιμα μέσα προκειμένου να εξασφαλισθεί ασφάλεια όσον αφορά τη μετάδοση μολυσματικών νόσων πριν από την έναρξη της μελέτης.

Β. ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

1. Ορθή Κλινική Πρακτική

1.1. Όλα τα στάδια της κλινικής μελέτης συμπεριλαμβανομένων των μελετών βιοδιαθεσιμότητας και βιοισοδυναμίας σχεδιάζονται, εφαρμόζονται και αναφέρονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής κλινικής πρακτικής.

1.2. Όλες οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται σύμφωνα με τις δεοντολογικές αρχές που καθορίστηκαν στην τρέχουσα αναθεώρηση της διακήρυξης του Ελσίνκι. Κατ' αρχήν λαμβάνεται και τεκμηριώνεται η εθελουσίως παρεχομένη συγκατάθεση κάθε ατόμου που λαμβάνει μέρος στην κλινική μελέτη.

Το πρωτόκολλο της μελέτης, οι διαδικασίες, (συμπεριλαμβανομένου του στατιστικού σχεδιασμού) και η τεκμηρίωση υποβάλλονται από τον χορηγό (sponsor) ή και τον ερευνητή για γνωμοδότηση στη σχετική επιτροπή δεοντολογίας. Οι κλινικές μελέτες δεν μπορούν να αρχίσουν

προτού ληφθεί η γραπτή γνώμη της επιτροπής αυτής.

1.3. Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματοποιημένες έγγραφες διαδικασίες για την οργάνωση, διεξαγωγή, συλλογή δεδομένων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμών.

1.4. Στην περίπτωση των ραδιοφαρμακευτικών προϊόντων οι κλινικές μελέτες διεξάγονται υπ' ευθύνη ιατρού εξουσιοδοτημένου να χρησιμοποιεί ραδιονουκλεΐδια για ιατρικούς σκοπούς.

2. Τήρηση αρχείων

Ο υπεύθυνος κυκλοφορίας φροντίζει για την αρχειοθέτηση της τεκμηρίωσης.

α) Ο ερευνητής φροντίζει για τη διατήρηση των κωδικών αναγνώρισης των ασθενών επί 15 τουλάχιστον έτη μετά την ολοκλήρωση ή τη διακοπή της μελέτης.

β) οι φάκελοι των ασθενών και άλλα πρωτογενή δεδομένα διατηρούνται επί το ανώτατο χρονικό διάστημα που επιτρέπεται από το νοσοκομείο, το νοσηλευτικό ίδρυμα ή το ιδιωτικό ιατρείο.

γ) Ο υποστηρικτής ή άλλος κάτοχος των δεδομένων διατηρεί επί το ανώτατο χρονικό διάστημα της άδειας κυκλοφορίας κάθε άλλη τεκμηρίωση σχετική με την κλινική μελέτη. Στα έγγραφα αυτά περιλαμβάνονται:

– το πρωτόκολλο που περιέχει την αιτιολογία, τους στόχους, το στατιστικό σχεδιασμό και τη μεθοδολία της μελέτης με τις συνθήκες διεξαγωγής και διαχείρισής της καθώς και λεπτομερή στοιχεία για το υπό έρευνα προϊόν που χρησιμοποιήθηκε, επίσης και το φάρμακο που χρησιμοποιείται ως αναφορά και του εικονικού σκευάσματος (placebo),
– τις τυποποιημένες μεθόδους εργασίας,
– όλες τις γραπτές απόψεις σχετικά με το πρωτόκολλο και τις μεθόδους,
– το φάκελλο του ερευνητή,
– τα δελτία δεδομένων κάθε ασθενούς που έλαβε μέρος στη μελέτη,
– την τελική έκθεση,
– πιστοποιητικό (–α) ελέγχου εφόσον διατίθεται (–ενται).

δ) η τελική αναφορά διατηρείται από τον χορηγό ή τον μετέπειτα κάτοχοι επί πέντε ακόμα έτη μετά το τέλος της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου.

Σε περίπτωση αλλαγής του κατόχου των δεδομένων, αυτό πρέπει να τεκμηριώνεται.

Όλα τα δεδομένα και τα έγγραφα πρέπει να διατίθενται στις αρμόδιες αρχές εφόσον ζητηθούν.

Γ. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία που παρέχονται σχετικά με τις κλινικές μελέτες πρέπει να είνα αρκετά λεπτομερή ώστε να επιτρέπουν μία αντικειμενική κρίση:

– το πρωτόκολλο που περιέχει την αιτιολογία, τους στόχους, το στατιστικό σχεδιασμό και τη μεθοδολία της μελέτης με τις συνθήκες διεξαγωγής και διαχείρισής της καθώς και λεπτομερή στοιχεία για το υπό έρευνα προϊόν,
– το πιστοποιητικό για έλεγχο που έγινε στην κλινική μελέτη εφόσον διατίθεται,
– ο κατάλογος των ερευνητών· κάθε ερευνητής αναφέρει το όνομά του, διεύθυνση, καθήκοντα, τίτλους και νοσοκομειακές δραστηριότητες και τον τόπο όπου πραγματοποιήθηκε η μελέτη και παρουσιάζει τις πληροφορίες ξεχωριστά για κάθε ασθενή με τα δελτία δεδομένων ασθενούς για καθένα από τα άτομα που έλαβαν μέρος στη μελέτη,
– η τελική έκθεση υπογεγραμμένη από τον ερευνητή, και περί πολυκεντρικών δοκιμών, από όλους τους ερευνητές, ή από τον συντονίζοντα (κύρια) ερευνητή.

2. Τα πληροφοριακά στοιχεία των κλινικών μελετών που αναφέρονται ανωτέρω υποβάλλονται στον Εθνικό Οργ. Φαρμ. Ωστόσο, κατόπιν συνεννόησης με την αρμόδια υπηρεσία ο αιτών μπορεί να παραλείψει ορισμένες από τις πληροφορίες αυτές. Η πλήρης τεκμηρίωση παρέχεται αμέσως εφόσον ζητηθεί.

3. Οι κλινικές παρατηρήσεις συνοψίζονται για κάθε μελέτη αναφέροντας ιδίως:

α) τον αριθμό των ασθενών που έχουν υποβληθεί στη θεραπευτική αγωγή με κατανομή κατά φύλο·

β) την επιλογή και την κατανομή, κατά ηλικία των ομάδων ασθενών που λαμβάνουν μέρος στη μελέτη και των ομάδων ελέγχου·

γ) τον αριθμό των ασθενών που αποσύρθηκαν από την κλινική μελέτη πριν από τη λήξη, καθώς και τους λόγους για τη διακοπή αυτή.

δ) όπου διεξήχθησαν ελεγχόμενες κλινικές μελέτες υπό τις αναφερόμενες ανωτέρω συνθήκες, αν η ομάδα ελέγχου:
– δεν υπεβλήθη σε καμία θεραπευτική αγωγή,
– έλαβε εικονικό φάρμακο,
– έλαβε φάρμακο γνωστής αποτελεσματικότητας,
– υπεβλήθη σε θεραπευτική αγωγή που δεν απαιτεί τη χορήγηση φαρμάκου·

ε) τη συχνότητα των παρενεργειών που παρατηρήθηκαν·

στ) ακριβή στοιχεία για ασθενείς αυξημένου κινδύνου, π.χ. γέροντες, παιδιά, γυναίκες εγκύους ή κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως ή των οποίων η φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή·

ζ) παραμέτρους ή κριτήρια αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και τα αποτελέσμαατα σε σχέση με τις παραμέτρους αυτές·

η) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όταν αυτή απαιτείται από το σχεδιασμό της μελέτης και τους μεταβλητούς παράγοντες που υπεισέρχονται.

4. Ο ερευνητής πρέπει, τέλος στα γενικά συμπεράσματα του για τα αποτελέσματα της μελέτης να αποφαίνεται για την ασφάλεια του προϊόντος υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως, τη συμβατότητα, την αποτελεσματικότητα του προϊόντος με όλα τα χρήσιμα ακριβή στοιχεία για τις ενδείξεις και αντενδείξεις, τη δοσολογία και τη μέση διάρκεια της θεραπείας, καθώς και, κατά περίπτωση, τις ειδικές προφυλάξεις χρήσεως και τα κλινικά συμπτώματα της υπερδοσολογίας. Στην έκθεσή του για μια πολυκεντρική μελέτη, ο κύριος ερευνητής αποφαίνεται στα συμπεράσματά του για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος εξ ονόματος όλων των κέντρων.

5. Πέραν τούτου, ο ερευνητής πρέπει πάντοτε να επισημαίνει τις παρατηρήσεις που γίνονται για:

α) τα ενδεχόμενα φαινόμενα εθισμού, εξάρτησης ή απεξάρτησης·

β) τις διαπιστωθείσες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα που έχουν χορηγηθεί ταυτόχρονα·

γ) τα κριτήρια βάσει των οποίων ορισμένοι ασθενείς έχουν αποκλεισθεί από τις δοκιμές·

δ) τυχόν θανάτους που έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια της μελέτης ή κατά την περίοδο της μετέπειτα παρακολούθησης.

6. Τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν νέο φαρμακευτικό συνδυασμό πρέπει να είναι τα ίδια με τα προβλεπόμενα για ένα νέο φάρμακο και να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού.

7. Η ολική ή μερική παράλειψη δεδομένων, πρέπει να δικαιολογείται. Στην περίπτωση που προκύπτουν απρόβλεπτα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια των μελετών πραγματοποιούνται περαιτέρω προκλινικές, τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες οι οποίες αναλύονται όπως αρμόζει.

Αν το φαρμακευτικό ιδιοσκεύασμα προορίζεται για παρατεταμένη χορήγηση πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για τις ενδεχόμενες τροποποιήσεις που έχουν επέλθει στη φαρμακολογική δράση μετά από επανειλημμένη χορήγηση καθώς και ο καθορισμός της δοσολογίας για μακροχρόνια χορήγηση.

Δ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

1. Φαρμακοδυναμική

Αποδεικνύεται η φαρμακοδυναμική δράση σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και παρέχονται:
– η σχέση δόση – απόκριση και η πορεία της στο χρόνο,
– αιτιολόγηση της δοσολογίας και των συνθηκών χορήγησης του φαρμάκου,
– ο τρόπος δράσης, αν είναι δυνατό.

Περιγράφεται η φαρμακοδυναμική δράση που δεν σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα.

Η απόδειξη μιας φαρμακοδυναμικής ενέργειας στον άνθρωπο δεν αρκεί μόνη της να δικαιολογεί συμπεράσματα σχετικά με ενδεχόμενη θεραπευτική ενέργεια.

2. Φαρμακοκινητική

Περιγράφονται τα ακόλουθα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά:
– απορρόφηση (ταχύτητα και έκταση),
– κατανομή,
– μεταβολισμός,
– απέκκριση·

Επίσης περιγράφονται κλινικά σημαντικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της επίδρασης των κινητικών δεδομένων στον προσδιορισμό της δόσης ιδίως για ασθενείς ομάδων υψηλού κινδύνου και των διαφο-

ρών μεταξύ ανθρώπου και ζωϊκών ειδών που χρησιμοποιούνται σε προκλινικές μελέτες.

3. Αλληλεπιδράσεις

Αν το προϊόν πρέπει να χορηγείται συνήθως μαζί με άλλα φάρμακα, πρέπει να παρέχονται πληροφοριακά στοιχεία για τις μελέτες συνδυασμένης χορηγήσεως που έχουν διεξαχθεί για να εμφανίσουν σαφώς ενδεχόμενες τροποποιήσεις της φαρμακολογικής δράσεως.

Αν υπάρχουν φαρμακοδυναμικές ή/και φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του προϊόντος και άλλων φαρμάκων ή ουσιών που ενδέχεται, να ληφθούν συγχρόνως όπως της αλκοόλης, της καφεΐνης, του καπνού ή της νικοτίνης, ή αν οι αλληλεπιδράσεις αυτού του είδους είναι πιθανές, πρέπει να περιγράφονται και να σχολιάζονται, ιδίως από απόψεως κλινικής καταλληλότητας και σχέσεως με το τμήμα της περιλήψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος που υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 3, παράγραφος 2 σημείο θ της απόφασης αυτής και αφορά τις αλληλεπιδράσεις.

Ε. ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ / ΒΙΟΪΣΟΔΥΝΑΜΙΑ

Η εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας πρέπει να γίνεται σε κάθε περίπτωση που απαιτείται, π.χ. όταν η θεραπευτική δόση προσεγγίζει την τοξική δόση ή όταν προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη ανωμαλιών, που μπορεί να συσχετίζονται με φαρμακοκινητικές ιδιότητες, όπως π.χ. μεταβαλόμενη απορρόφηση.

Εκτίμηση της βιοδιαθεσιμότητας πρέπει επίσης να γίνεται όταν είναι αναγκαίο,να αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο άρθρο 3 δεύτερη παρ. σημείο η 1) και 111) της υπουργ. αυτής απόφασης.

ΣΤ. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

1. Γενικά, οι κλινικές μελέτες διεξάγονται υπό τη μορφή ελεγχομένων κλινικών μελετών και, εφόσον είναι δυνατόν, με τυχαία επιλογή. Οποιοσδήποτε άλλος σχεδιασμός μελετών πρέπει να αιτιολογείται. Η αγωγή που λαμβάνει η ομάδα ελέγχου της μελέτης ποικίλλει σε κάθε περίπτωση και εξαρτάται επίσης από θεωρήσεις δεοντολογικής φύσεως. Κατ' αυτόν τον τρόπο μπορεί να είναι μερικές φορές πιο ενδιαφέρον να συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος με εκείνη ενός ήδη καθιερωμένου φαρμάκου, του οποίου η θεραπευτική αξία είναι κοινώς γνωστή, παρά με εκείνη ενός εικονικού φαρμάκου.

Όσο είναι εφικτό, αλλά κυρίως όταν πρόκειται για μελέτες όπου η ενέργεια του προϊόντος δεν δύναται να μετρηθεί αντικειμενικά, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων, χρησιμοποιώντας ιδίως μεθόδους τυχαίας επιλογής και τυφλών μελετών.

2. Το πρωτόκολλο της μελέτης πρέπει να περιλαμβάνει διεξοδική περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που πρέπει να χρησιμοποιηθούν, τον αριθμό των ασθενών και αιτιολόγησή του (συμπεριλαμβανομένων υπολογισμών της ισχύος της μελέτης), το βαθμό στατιστικής σημασίας που πρέπει να χρησιμοποιηθεί και περιγραφή της στατιστικής μονάδας. Τα μέτρα που λαμβάνονται για την αποφυγή συστηματικών σφαλμάτων και ιδίως οι μέθοδοι τυχαίας επιλογής τεκμηριώνονται. Η χρησιμοποίηση μεγάλου αριθμού ασθενών κατά τη διάρκεια μιας μελέτης δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να θεωρείται ότι μπορεί ν' αντικαταστήσει μια καλά ελεγχόμενη μελέτη.

3. Κλινικές δηλώσεις για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως ενός φαρμακευτικού προϊόντος που δεν έχουν επιστημονικό έρεισμα, δεν δύνανται να γίνονται δεκτές ως έγκυρα τεκμήρια.

4. Η αξία των πληροφοριακών δεδομένων που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως ενός φαρμακευτικού προϊόντος αυξάνεται κατά πολύ, αν τα πληροφοριακά αυτά στοιχεία προέρχονται από πολλούς αρμόδιους και ανεξάρτητους ερευνητές.

5. Για τα εμβόλια και τους ορούς το ανοσοβιολογικό καθεστώς και η ηλικία του πληθυσμού της μελέτης καθώς και η τοπική επιδημιολογία έχουν αποφασιστική σημασία, παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της μελέτης και περιγράφονται διεξοδικά.

Για εμβόλια με ζωντανούς εξασθενημένους μικροοργανισμούς οι κλινικές μελέτες σχεδιάζονται με τρόπο που να αποκαλύπτεται η ενδεχόμενη μετάδοση του ανοσοποιητικού παράγοντα από εμβολιασμένα σε μη εμβολιασμένα άτομα. Εάν η μετάδοση είναι δυνατή μελετάται η γενοτυπική και φαινοτυπική σταθερότητα του ανοσοποιητικού παράγοντα.

Για τα εμβόλια και τα αλλεργιογόνα προϊόντα, η μετέπειτα παρακολούθηση πρέπει να έχει προσαρμοσμένες κατάλληλες ανοσολογικές δοκιμασίες. Σε περίπτωση που τούτο δεν είναι δυνατό, να περιλαμβάνει ποσοτικό προσδιορισμό αντισωμάτων.

6. Στην έκθεση του εμπειρογνώμονα αναλύεται η καταλληλότητα των διαφόρων μελετών για την εκτίμηση της ασφάλειας και η αξία των μεθόδων αξιολόγησης.

7. Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα συμπεριλαμβανομένων των ασυνήθων εργαστηριακών τιμών παρουσιάζονται ξεχωριστά και σχολιάζονται, ειδικότερα:

- ως προς τη συνολική ανεπιθύμητη εμπειρία,
- ως συνάρτηση της φύσης, της σοβαρότητας και της αιτιότητας των αποτελεσμάτων.

8. Λαμβάνοντας υπόψη τις ανεπιθύμητες ενέργειες, πραγματοποιείται κριτική αξιολόγηση της σχετικής ασφάλειας σε σχέση με:

- τη νόσο της οποίας η θεραπεία επιδιώκεται.
- άλλες θεραπευτικές μεθόδους,
- ιδιαίτερα χαρακτηριστικά παρατηρούμενα σε υποομάδες ασθενών,
- προκλινικά τοξικολογικά και φαρμακολογικά δεδομένα.

9. Παρέχονται υποδείξεις όσον αφορά τις συνθήκες χρήσεως με σκοπό τη μείωση της συχνότητας εμφανίσεως ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ζ. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΓΚΡΙΣΕΩΣ ΣΕ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Όταν, για ορισμένες θεραπευτικές ενδείξεις, ο αιτών δύναται να αποδείξει ότι δεν είναι σε θέση να παράσχει πλήρη πληροφοριακά στοιχεία για την ποιότητα, αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως, διότι:

- οι ενέργειες που προβλέπονται για τα εξεταζόμενα προϊόντα παρουσιάζονται τόσο σπάνια ώστε ο αιτών δεν δύναται λογικά να υποχρεωθεί να παράσχει πλήρη στοιχεία,

ή

- η κατάσταση της προόδου της επιστήμης δεν επιτρέπει την παροχή πλήρων πληροφοριακών στοιχείων,

ή

- κοινώς παραδεκτές αρχές ιατρικής δεοντολογίας απαγορεύουν τη συλλογή των πληροφοριακών αυτών στοιχείων,

η άδεια κυκλοφορίας δύναται να εκδίδεται με τις ακόλουθες επιφυλάξεις:

α) ο αιτών ολοκληρώνει ένα προσδιορισμένο πρόγραμμα μελετών εντός χρονικής περιόδου που έχει καθοριστεί από την αρμόδια αρχή, τα αποτελέσματα του οποίου θα χρησιμεύσουν για την επανεκτίμηση της σχέσης ωφελείας - κινδύνου.

β) το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν δύναται να παρέχεται μόνο με ιατρική συνταγή και, κατά περίπτωση, δύναται να χορηγείται μόνον υπό αυστηρό ιατρικό έλεγχο, ενδεχομένως σε νοσοκομειακό περιβάλλον και, για ένα ραδιοφαρμακευτικό προϊόν, μόνο από εξουσιοδοτημένο πρόσωπο·

γ) το ενημερωτικό έντυπο και κάθε ιατρική πληροφορία πρέπει να εφιστούν την προσοχή του ιατρού στο γεγονός ότι, για διάφορες αιτίες που κατονομάζονται συγκεκριμένως δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά πληροφορικά σθοιχεία για το εν λόγω ιδιοσκεύασμα.

Η. ΕΜΠΕΙΡΙΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΣΗ ΣΕ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

1. Αν το φαρμακευτικό προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε άλλες χώρες, παρέχονται στοιχεία σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του εν λόγω φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν το ίδιο ή τα ίδια δραστικά συστατικά, εφόσον είναι δυνατόν σε σχέση με τις χρησιμοποιούμενες ποσότητες. Παρέχονται επίσης στοιχεία προερχόμενα από μελέτες παγκόσμιας κλίμακας σχετικές με την ασφάλεια του φαρμάκου.

Για το σκοπό αυτό ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκων νοείται η επιβλαβής και απροσδόκητη ενέργεια που εκδηλώνεται σε δόσεις που χορηγούνται συνήθως στον άνθρωπο για την πρόληψη, διάγνωση ή θεραπεία μιας ασθένειας ή για τη μεταβολή μιας φυσιολογικής λειτουργίας.

2. Στην περίπτωση των εμβολίων των οποίων η κυκλοφορία επιτρέπεται ήδη σε άλλες χώρες, υποβάλλονται, εφόσον διατίθενται, στοιχεία που προέκυψαν από την παρακολούθηση εμβολιασμένων ατόμων προκειμένου να εκτιμηθεί ο βαθμός διάδοσης της εν λόγω ασθένειας στα άτομα αυτά σε σχέση με μη εμβολιασμένα άτομα.

3. Για τα αλλεργιογόνα προϊόντα, περιγράφεται η αντίδραση σε περιόδους αυξημένης έκθεσης στο αντιγόνο.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΕΠΑΝΕΙΛΗΜΜΕΝΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Επεξηγηματική σημείωση για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο 1, μέρος 2, παράγραφος Β, σημείο 2, προκειμένου να δοθεί άδεια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αυτές οι μελέτες έχουν σκοπό να παράσχουν πληροφορίες σχετικά με την τοξικότητα ενός προϊόντος σε περιπτώσεις όπου προβλέπεται επανειλημμένη χορήγηση αυτού του φαρμάκου, ώστε να μπορούν να εκτιμηθούν οι κίνδυνοι που προκύπτουν από τη χορήγηση για θεραπευτικούς λόγους, λαμβάνοντας υπόψη τα προϊόντα του βιομετασχηματισμού.

Η διάρκεια των μελετών θα είναι συνάρτηση της συνιστώμενης χρησιμοποίησης στον άνθρωπο ή της προβλεπόμενης διάρκειας έκθεσης του ανθρώπου. Προτείνονται τα παρακάτω διαστήματα χορήγησης για μια καταρχήν συσχέτιση της διάρκειας των μελετών της χρόνιας τοξικότητας με την προβλεπόμενη διάρκεια έκθεσης του ανθρώπου στο φάρμακο.

Προβλεπόμενη διάρκεια αγωγής:	Προτεινόμενη διάρκεια των μελετών τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση:
Μία ή περισσότερες χορηγήσεις μέσα σε μία ημέρα	2 εβδομάδες
Επανειλημμένη χορήγηση μέχρι 7 ημέρες	4 εβδομάδες
Επανειλημένη χορήγηση μέχρι 30 ημέρες	3 μήνες
Επανειλημμένη χορήγηση πέραν των 30 ημερών	6 μήνες

Η μελέτη τοξικότητας θα διαρκέσει έξι μήνες εάν είναι πιθανό να εκτεθεί ο άνθρωπος στην ουσία για ένα μακρότερο διάστημα, π.χ. σε περιπτώσεις όπου επαναλαμβάνεται συχνά ασυνεχής χορήγηση και συνεπάγεται συνολική έκθεση επί ένα μήνα ή περισσότερο σε διάστημα ενός χρόνου, ή όταν ο οργανισμός καταχρατεί τη μοναδική δόση του φαρμάκου για μεγάλο διάστημα.

Εάν χρειαστεί να γίνουν μελέτες τοξικότητας διάρκειας τριών ή έξι μηνών, θα πρέπει να προβλεφθεί εξέταση υποξείας τοξικότητας που θα διαρκέσει δύο ή τέσσερις εβδομάδες, προκειμένου να καταρτισθεί κλίμακα χρήσιμων δόσεων για μακροπρόθεσμη μελέτη (πρβ. 2.5).

Πράγματι, με τη χορήγηση υπερβολικής δόσης θα επιζούσαν ελάχιστα ζώα μετά τη μελέτη των τριών ή και πλέον μηνών. Μια πολύ μικρή δόση πάλι, θα εμπόδιζε την εμφάνιση τοξικών αλλοιώσεων.

1.1. Γενικές προδιαγραφές για τη μελέτη τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση

Στο παράρτημα της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ διευκρινίζεται στο μέρος 2, σχετικά με τις τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμές, ότι αυτά τα πειράματα πρέπει να δείξουν κυρίως τα όρια τοξικότητας:

«Οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' επανειλημμένης χορηγήσεως αποσκοπούν στο να αποκαλύψουν τις λειτουργικές ή/και ανατομοπαθολογικές μεταβολές, που επέρχονται από τις επανειλημμένες χορηγήσεις της δραστικής ουσίας ή του συνδυασμού δραστικών ουσιών, και στο να καθορίσουν τις συνθήκες εμφανίσεως αυτών των μεταβολών σε συνάρτηση με τη δοσολογία.

Γενικά είναι ευκταίο να γίνονται δυο δοκιμασίες: Μία βραχυχρόνια, διαρκείας δύο έως τεσσάρων εβδομάδων, και μία άλλη μακροχρόνια, της οποίας η διάρκεια εξαρτάται από τις συνθήκες της κλινικής εφαρμογής.

Σκοπός αυτής της τελευταίας δοκιμασίας είναι η επαλήθευση των ορίων της πειραματικής ασφάλειας του εξεταζομένου προϊόντος».

Επειδή όμως αυτά τα όρια μπορούν να καθοριστούν μόνο εάν ξεπεραστούν, η μελέτη τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση πρέπει να γίνει έτσι ώστε να αποκαλύψει τα σημεία της τοξικότητας. Αυτό σημαίνει ότι:

1.1.1. Από άποψη μεταβολισμού και φαρμακοκινητικής του φαρμάκου, καλό θα ήταν τα ζώα που επιλέγονται για μακροχρόνιες μελέτες, πριν τεθεί σε κυκλοφορία το προϊόν, να είναι όσο το δυνατόν πιο κοντά στον άνθρωπο στη συνηθισμένη κλίμακα των πειραματόζωων που χρησιμοποιούνται κανονικά για τις δοκιμές τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση. Εάν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο μεταβολισμό, πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

1.1.2. Καλό θα είναι τα όργανα που θα μελετηθούν και τα φαρμακολογικά αποτελέσματα του προϊόντος στο πειραματόζωο να είναι τα ίδια με αυτά που ενέχονται στην προβλεπόμενη θεραπευτική αγωγή του ανθρώπου, εφόσον αυτό είναι γνωστό και εφικτό.

1.1.3. Η δοσολογία, η οδός και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει να επιλέγονται με τρόπο ώστε να επιτρέπουν στον οργανισμό του ζώου να λάβει αρκετή ποσότητα του προϊόντος και των μεταβολιτών του, ώστε να καταδειχθούν τα όργανα όπου παρουσιάζονται επιβλαβείς παρενέργειες. Στην εκπόνηση του πρωτοκόλλου θα ληφθεί υπόψη και η φαρμακοκινητική του προϊόντος.

Σε περίπτωση συνεχούς χορήγησης του φαρμάκου σε αρκετά υψηλές δόσεις, τα βασικά στάδια είναι τα ακόλουθα:

α) το φάρμακο συσσωρεύεται στον οργανισμό, μέχρι να επιτευχθεί μια κατάσταση σταθεροποίησης·

β) προσαρμογή του οργανισμού στην άθροιση του φαρμάκου, τόσο των οργάνων που πρόκειται να επηρεασθούν, όσο και των ενζύμων βιομετασχηματισμού, ή ακόμη των μηχανισμών απέκκρισης·

γ) σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να ενεργοποιηθεί δεύτερη μεταβολική οδός μετά από υπερφόρτωση της κύριας μεταβολικής οδού αποτοξίνωσης· μπορεί έτσι να προκύψει νέος τοξικός μεταβολίτης·

δ) εμφάνιση τοξικότητας στο όργανο που πρόκειται να επηρεασθεί, η οποία εκδηλώνεται με εξασθένιση των φυσιολογικών λειτουργιών και, τέλος, με παθολογικές αλλοιώσεις.

Η χορήγηση του προϊόντος στα πλαίσια της μελέτης τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση θα αρκούσε, από άποψη δοσολογίας και διάρκειας, για να επιτευχθεί το τελικό στάδιο δ) έτσι ώστε να γίνει δυνατή η εκτίμηση του τύπου τοξικότητας που προκαλείται με χορήγηση υπερβολικής δόσης, καθώς και το πολλαπλάσιο της θεραπευτικής δόσης που επιφέρει τοξικότητα. Στην πράξη δεν μπορούν να χορηγηθούν όλα τα φάρμακα σε δόσεις που ενδέχεται να προκαλέσουν τοξικότητα στο όργανο που πρόκειται να επηρεασθεί. Σ' αυτή την περίπτωση πρέπει να αποδειχθεί ότι η δόση που χορηγήθηκε είναι η μεγαλύτερη δυνατή, και ότι το φάρμακα απορροφήθηκε από τον οργανισμό.

2. ΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΚΑΙ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ

2.1. Ποιότητα του φαρμάκου

Η δραστική ουσία, θα πρέπει, κατά το δυνατό, να παρουσιάζει το ίδιο φάσμα προσμίξεων με το προϊόν που θα τεθεί σε κυκλοφορία. Εάν, στην οριστική μορφή χορήγησης, η φαρμακευτική ουσία παρουσιάζει προσμίξεις σημαντικά διαφορετικές, ποσοτικά και ποιοτικά, από ό,τι η παρτίδα που εξετάστηκε, πρέπει να ληφθούν άλλα μέτρα για τον έλεγχο της ενδεχόμενης τοξικότητάς τους. Εάν το φάρμακο χορηγείται από το στόμα, τα φυσικά χαρακτηριστικά του, όπως το μέγεθος των σωματιδίων, μπορεί να είναι σημαντικά· γι' αυτό, οι φυσικές ιδιότητες και η σταθερότητα της ουσίας που χρησιμοποιείται στις δοκιμές τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση θα πρέπει να καθορίζονται σε κάθε περίπτωση. Όταν, σε εξέταση τοξικότητας αυτού τους είδους, χρησιμοποιείται δραστική ουσία από περισσότερες παρτίδες, θα πρέπει να σημειώνεται και να αναγνωρίζεται κάθε παρτίδα. Η παρτίδα ή οι παρτίδες που χρησιμοποιούνται στις μελέτες τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση δεν πρέπει να έχουν βαθμό καθαρότητας μεγαλύτερο εκείνου που έχουν οι παρτίδες που προορίζονται για το τελικό προϊόν. Όταν το φάρμακο χορηγείται με την τροφή ή το πόσιμο νερό, πρέπει να είναι βέβαιο ότι παραμένει σταθερό σ' αυτό το περιβάλλον.

Ένα νέο έκδοχο που χρησιμοποιείται για πρώτη φορά θα πρέπει να δοκιμάζεται σύμφωνα με τα ίδια κριτήρια που ισχύουν για τις νέες δραστικές ουσίες.

2.2. Διάρκεια χορήγησης

Η χρονική διάρκεια αυτών των μελετών θα πρέπει να εξαρτάται από την προτεινόμενη θεραπευτική χρησιμοποίηση στον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 1).

2.3. Τρόπος χορήγησης.

Κάθε φορά που είναι τεχνικά δυνατό, το προϊόν θα χορηγείται δια της οδού που προβλέπεται για τον άνθρωπο και είναι επιθυμητό να αποδεικνύονται τα φαρμακολογικά αποτελέσματα με αυτή την οδό χορήγησης. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση με άλλους τρόπους. Η χορήγηση με εισπνοή μελετάται ξεχωριστά. Η ποσό-

τητα του φαρμάκου που απορροφάται από το προτεινόμενο σημείο χορήγησης θα πρέπει να είναι γνωστή από μελέτες φαρμακοκινητικής. Όταν το προϊόν ενσωματώνεται στην τροφή ή χορηγείται μέσω του πόσιμου νερού, ο αιτών πρέπει να αποδεικνύει ότι πράγματι απορροφάται μια αποδεκτή και καλώς καθορισμένη ποσότητα φαρμάκου. Σε περίπτωση ενσωμάτωσης της εξεταζόμενης ουσίας στην τροφή ή στο πόσιμο νερό, είναι αναγκαίο να γίνεται μια τακτική ρύθμιση της ποσότητας του φαρμάκου που περιέχεται στην τροφή ή στο πόσιμο νερό ώστε να πραγματοποιούνται οι αναγκαίες προσαρμογές σε σχέση με την ανάπτυξη του πειραματόζωου και τις αλλαγές της ποσότητας τροφής.

Εκτός από τη γενική τοξικότητα, θα πρέπει και η πιθανότητα τοπικής τοξικότητας στο σημείο της χορήγησης να αποτελεί αντικείμενο ιδιαίτερης προσοχής, π.χ. όταν το φάρμακο αλείφεται στο δέρμα ή χορηγείται ενδοκολπικώς, ενδοφλεβίως, ενδομυικώς, από το ορθό, υποδορίως, ενδοαρθρικώς, ενδορραχιαίως, στον επιπεφυκότα, ενδορρινικώς και στα ώτα ή με εισπνοή.

2.4. Συχνότητα χορήγησης.

Η συγκέντρωση ορισμένων προϊόντων στον οργανισμό φτάνει σε επίπεδο ισορροπίας μόνο όταν τα προϊόντα αυτά χορηγούνται σε τακτική καθημερινή δοσολογία. Κανονικά, η χορήγηση ενός φαρμάκου στα ζώα θα πρέπει να πραγματοποιείται σε αυτή τη βάση. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, θα πρέπει να αιτιολογείται. Όταν η ταχύτητα αποβολής είναι βραδεία, η μείωση της συχνότητας χορήγησης μπορεί να γίνει δεκτή. Μια υψηλή ταχύτητα αποβολής ή μια γαστρική δυσανεξία μπορεί να υποχρεώσει σε χορήγηση των προϊόντων περισσότερο από μία φορά την ημέρα.

2.5. Δοσολογία

Η χορήγηση πρέπει να περιλαμβάνει:

α) Μια ισχυρή δόση, κατάλληλη για την πρόκληση τοξικότητας στο υπό μελέτη όργανο κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό ή, αν δεν είναι δυνατό, για την πρόκληση μη ειδικής τοξικότητας ή για να επιτευχθεί το όριο που επιβάλλεται από τον όγκο της χορήγησης.

Στην περίπτωση μελέτης τοξικότητας διαρκείας τριών ή έξι μηνών, θα είναι απαραίτητο να καθορίζεται η δόση αυτή βάσει μια δοκιμής υποξείας τοξικότητας διαρκείας δύο ή τεσσάρων εβδομάδων, που θα είναι προγραμματισμένη και θα πραγματοποιείται με τρόπο ώστε να καθορίζεται η κλίμακα των δόσεων.

β) Μια πολύ μικρή δόση, αρκετή για να προκαλέσει κάποιο φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα ή το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα, ή για να δημιουργήσει συγκεντρώσεις στο αίμα αντίστοιχες με τις συγκεντρώσεις που, σύμφωνα με τις προβλέψεις, θα πρέπει να παράγουν τα αποτελέσματα αυτά στον άνθρωπο.

γ) Μια ενδιάμεση δόση, όπως ο γεωμετρικός μέσος όρος της υψηλής και της χαμηλής δόσης.

δ) Η δοκιμή θα πρέπει να περιλαμβάνει μία ή περισσότερες ομάδες ελέγχου σε ορισμένες περιπτώσεις μια θετική ομάδα ελέγχου μπορεί να είναι αναγκαία.

Εντούτοις, οι παραπάνω παρατηρήσεις δεν ισχύουν όταν υπεύθυνο για την τοξικότητα είναι το ίδιο το φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα. Παράδειγμα, η υπογλυκαιμία που προκαλείται από τη χορήγηση υπογλυκαιμικών παραγόντων.

Ο πειραματιστής θα πρέπει να επισημαίνει τους λόγους που τον οδήγησαν στην επιλογή αυτών των δοσολογικών σχημάτων.

2.6. Προφάρμακα

Όταν το χορηγούμενο προϊόν είναι κάποιο προφάρμακο, η μετατροπή του σε δραστικό φάρμακο θα πρέπει να αποδεικνύεται στο είδος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη.

3. ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

3.1. Ζωϊκά είδη: εκλογή και χαρακτηρισμός

Τα ζωικά είδη θα πρέπει, κατά το δυνατό, να επιλέγονται με βάση την ομοιότητά τους προς τον άνθρωπο, από φαρμακοκινητική άποψη, συμπεριλαμβανομένης και της βιομετατροπής του προϊόντος (βλέπε παράγραφο 1.1.1).

Το φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα του φαρμάκου θα πρέπει, εάν είναι δυνατό, να αποδεικνύεται το λιγότερο σε ένα ζωϊκό είδος, με τρόπο που να παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για το εύρος μεταξύ θεραπευτικού και τοξικού αποτελέσματος.

Ο πειραματιστής θα πρέπει να αιτιολογεί την εκλογή του είδους και του στελέχους.

Η χρησιμοποίηση ζώων SPF συνήθως ισχυροποιεί την αξιοπιστία της μελέτης.

3.2. Φύλο

Κανονικά, θα πρέπει να χρησιμοποιείται ίσος αριθμός αρσενικών και θηλυκών ζώων.

3.3. Μέγεθος των ομάδων

Κατά τον καθορισμό του μεγέθους των ομάδων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία:

α) το μέγεθος των ομάδων πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να είναι δυνατό να εμφανιστούν όλα τα σημαντικά τοξικολογικά αποτελέσματα που οφείλονται στη θεραπεία.

β) το μέγεθος των ομάδων πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να είναι δυνατή η θανάτωση ζώων σε δεδομένα χρονικά διαστήματα πριν από το τέλος της δοκιμής χωρίς να επηρεάζεται η τελική στατιστική ανάλυση·

γ) το μέγεθος των ομάδων πρέπει να είναι τέτοιο ώστε να είναι δυνατό να παραμείνει ένας ορισμένος αριθμός ζώων στο τέλος της περιόδου χορήγησης, έτσι ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί το αντιστρεπτό των αλλοιώσεων της τοξικής δράσης στο τέλος της θεραπείας·

δ) οι βασικές γνώσεις για τις κατηγορίες των μεταβλητών που θα μελετηθούν στα χρησιμοποιούμενα είδη και στελέχη έχουν επίσης ενδιαφέρον για τον καθορισμό του μεγέθους των ομάδων. Εντούτοις, το μέγεθος των ομάδων μαρτύρων και των ομάδων πειραματοζζώων θα περιορίζεται πάντοτε από πρακτικούς και οικονομικούς παράγοντες, καθώς και από λόγους δεοντολογίας.

3.4. Αριθμός ειδών

Ο στόχος των μελετών τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση είναι η ανάπτυξη ενός ζωικού μοντέλου για την επανειλημμένη χορήγηση της ουσίας στον άνθρωπο. Η αξία του μοντέλου, όσον αφορά τον άνθρωπο, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιοτική ομοιότητα μεταξύ του ζωϊκού μοντέλου και του ανθρώπου. Γενικά, η ομοιότητα αυτή δεν είναι γνωστή. Για να μειωθούν οι κίνδυνοι λάθους προκαλούμενου από την ενέργεια ή την έλλειψη ενέργειας του φαρμάκου σε κάποιο συγκεκριμένο είδος, ο πειραματιστής θα πρέπει να χρησιμοποιεί τουλάχιστο δύο είδη, από τα οποία το ένα δεν θα πρέπει να ανήκει στην κατηγορία των τρωκτικών. Η εκλογή των ειδών θα πρέπει να αιτιολογείται (βλέπε παράγραφο 1.1.1).

4. ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΒΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΖΩΩΝ

Οι συνθήκες διαβίωσης των ζώων πρέπει να είναι πολύ καλές και οι συνθήκες του περιβάλλοντος να ελέγχονται· η τροφή τους πρέπει να έχει σταθερή σύνθεση και να είναι πλήρως γνωστή. Τα μέτρα που λαμβάνονται ώστε να επιτευχθούν οι συνήκες αυτές πρέπει να περιγράφονται στην έκθεση,

5. ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

5.1. Τιμές πριν από την αγωγή και ενδεικτικές τιμές

Ενδεικτικές τιμές σχετικά με την ομάδα των ζώων απαιτούνται για τα μικρά θηλαστικά, και μάλιστα για όλες τις μορφολογικές, βιοχημικές και φυσιολογικές μεταβλητές.

Στην περίπτωση ζώων μεγαλύτερου μεγέθους, οι τιμές αυτές, πριν από την αγωγή, πρέπει να μετρηθούν στα ζώα που χρησιμοποιούνται στη μελέτη.

5.2. Παρακολούθηση κατά τη μελέτη

5.2.1. Γενική παρακολούθηση

Τα ζώα πρέπει να παρακολουθούνται γενικά κατά τη διάρκεια της μελέτης και πρέπει να εξετάζονται τα ακόλουθα: κατανάλωση τροφής, βάρος σώματος, αιματολογία, κλινική χημεία, ανάλυση ούρων, οφθαλμολογία, ηλεκτροκαρδιογράφημα και γενική συμπεριφορά. Η επιλογή των τεχνικών που θα χρησιμοποιηθούν και η εκλογή των άλλων δοκιμασιών θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τη σημερινή κατάσταση των γνώσεων και το χρησιμοποιούμενο ζωικό είδος. Στην περίπτωση των τρωκτικών, αν απαιτούνται ηλεκτροκαρδιογράφημα και οφθαλμολογική εξέταση, ή άλλες ειδικές εξετάσεις, αυτές μπορούν να γίνονται μόνο σε ένα περιορισμένο αριθμό ζώων για κάθε επίπεδο δοσολογίας.

5.2.2. Συχνότητα παρακολούθησης

Η συχνότητα των εξετάσεων, εκτός από τη φάση πριν από την αγωγή και από την τελική παρακολούθηση, πρέπει να εξαρτάται από τις εκδηλώσεις της τοξικότητας καθώς και από τη φαρμακοκινητική του φαρμάκου.

Οι εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένης της συλλογής δειγμάτων αίματος) που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης θα πρέπει επίσης να γίνονται από μάρτυρες και δεν θα πρέπει να επηρεάζουν τα πειραματόζωα έτσι ώστε να υπάρχει κίνδυνος να επηρεασθεί η τελική ερμηνεία των αποτελεσμάτων του ελέγχου τοξικότητας.

5.2.3. Κατανάλωση τροφής.

Εφόσον τα προϊόντα χορηγούνται μέσω της τροφής, πρέπει να δίνεται

ιδιαίτερη προσοχή στην επίδραση του προϊόντος στην κατανάλωση των τροφίμων. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη λήψη του φαρμάκου.

5.3. Τελική παρακολούθηση

Οι τελικές παρατηρήσεις πρέπει να είναι όσο το δυνατόν περισσότερο πλήρεις. Θα πρέπει να γίνεται αυτοψία σε όλα τα ζώα. Η ιστοπαθολογική εξέταση πρέπει να πραγματοποιείται στις ομάδες υψηλής δόσης και στις ομάδες μάρτυρες, σε όλα τα όργανα και σε όλους τους ιστούς που αναφέρονται στο παράρτημα.

Στα τρωκτικά, η εξέταση των ομάδων που έλαβαν τις μικρότερς δόσεις μπορεί να περιοριστεί στα όργανα και στους ιστούς που εμφανίζουν παθολογικές αλλοιώσεις κατά την αυτοψία. Για τα άλλα είδη, όταν χρησιμοποιείται μικρός αριθμός ζώων, η ιστοπαθολογική εξέταση των ιστών πρέπει να γίνει για όλα τα ζώα και για όλες τις δόσεις.

Αν δεν έχει γίνει μικροσκοπική εξέταση των οργάνων, πρέπει να γίνει εγκλεισμός σε παραφίνη ή τομές φυκτικού μικροτόμου που θα διατηρηθούν για διάστημα πέντε ετών από την ημερομηνία της διάθεσης του φαρμάκου στο εμπόριο, με σκοπό την ενδεχόμενη εξέτασή τους. Τυχόν ιδιαιτερότητες της κατανομής του φαρμάκου μπορεί να επιβάλουν την διενέργεια συμπληρωματικών ιστοπαθολογικών μελετών.

6. ΕΠΗΡΕΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η σημαντική ανάπτυξη της ανοσοβιολογίας και η αναγνώριση της σπουδαιότητάς της μιας επιβάλλουν να προσέξουμε τις παρενέργειες των φαρμάκων στο ανοσοβιολογικό σύστημα, έστω κι αν η επίδραση αυτή δεν υπάγεται στην προβλεπόμενη δράση τους. Μια τέτοια επίδραση μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες δευτερογενείς επιδράσεις (επηρεασμό των μολύνσεων, καρκίνωμα). Επομένως, είναι πολύ σημαντικό, μετά το πέρας της τοξικολογικής μελέτης, να γίνεται μακροσκοπική και μικροσκοπική εξέταση του θύμου αδένα και ορισμένων λεμφογαλίων. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να επισημάνουν όλα τα αποτελέσματα των φαρμάκων στο ανοσοβιολογικό σύστημα και κατά συνέπεια θα δείξουν αν είναι αναγκαία η διενέργεια συμπληρωματικών δοκιμών.

Δεδομένου ότι οι σημερινές γνώσεις μας στον τομέα αυτό αυξάνονται με ταχύ ρυθμό, οι δοκιμές που πραγματοποιούνται για την εξακρίβωση των ανοσοβιολογικών αποτελεσμάτων ενός φαρμάκου πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την πρόσοδο των επιστημονικών γνώσεων τη συγκεκριμένη στιγμή.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο πειραματιστής πρέπει να συνάγει τα συμπεράσματα των μελετών αυτών.

Προσάρτημα Α

Κατάλογος των ιστών που πρέπει να υποβάλλονται σε ιστολογική εξέταση στα πλαίσια κάθε μελέτης τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση.

- Μακροσκοπικές αλλοιώσεις.
- Μάζες ιστών ή όγκοι (συμπεριλαμβανομένων και των περιφερικών λεμφογαγγλίων).
- Αιματικό επίχρισμα (σε περιπτώσεις αναιμίας, υπερτροφία θύμου, λεμφαδενοπάθειας)
- Γαγγλιακό στέλεχος.
- Μαζικοί αδένες.
- Σιελογόνοι αδένες.
- Στέρνο, μηρός ή σπόνδυλοι (συμπεριλαμβανομένου και του μυελού των οστών).
- Υπόφυση
- Θύμος
- Τραχεία.
- Πνεύμονες.
- Καρδιά.
- Θυροειδής.
- Οισοφάγος.
- Στόμαχος.
- Λεπτό έντερο (μέθοδος («ROULEAU SUISSE»).
- Κώλον.
- Ήπαρ.
- Χοληδόχος κύστη.
- Πάγκρεας
- Σπλήνα
- Νεφροί
- Επινεφρίδια
- Ουροδόχος κύστη
- Προστάτης
- Όρχεις
- Ωοθήκες
- Μήτρα
- Εγκέφαλος (οριζόντιες τομές σε τρία επίπεδα)
- Οφθαλμοί
- Νωτιαίος μυελός.

Προσάρτημα Β

Διεξαγωγή των δοκιμών τοξικότητα από εισπνοές

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι φαρμακευτικές ουσίες που χορηγούνται στον άνθρωπο με εισπνοή μπορούν να έχουν είτε τη μορφή αεολύματος, το οποίο περιέχει, σε υγρή ή στερεή κατάσταση, τη φαρμακολογικώς δραστική ουσία, είτε τη μορφή ατμού ή αερίου. Τα τελευταία αυτά προϊόντα χρησιμοποιούνται με τη μορφή πτητικών αναισθητικών, ενώ τα αερολύματα περιέχουν εν γένει μια φαρμακευτική ουσία η οποία εμφανίζεται με τη μορφή σωματιδίων που εκπέμπονται με το προωθητικό αέριο το οποίο, καταρχήν, είναι βιολογικά αδρανές.

Η πραγματοποίηση δοκιμών τοξικότητας με εισπνοές είναι απαραίτητη στις περιπτώσεις κατά τις οποίες:

α) μετά τη χορήγηση του φαρμάκου με εισπνοή, η φαρμακοκινητική μπορεί να διαφέρει ποιοτικά ή ποσοτικά από αυτή που παρατηρείται μετά τη χορήγησή του μέσω άλλων οδών, ή

β) το φάρμακο και το προωθητικό άεριο μπορούν να αλληλεπιδράσουν μέσα στον οργανισμό, ή

γ) το εισπνεόμενο μπορεί να έχει τοπική επίδραση στις αναπνευστικές οδούς, η οποία επίδραση είτε είναι βραχυπρόθεσμη (επίδραση στη λειτουργία των κροσσών ή άλλα σημεία τοπικού ερεθισμού) είτε είναι μακροπρόθεσμη (εμφύσημα, βρογχίτιδα, κακοήθης νεοπλασία).

Τα αερολύματα χρησιμοποιούνται για τη χορήγηση φαρμάκων είτε (ι) για την επίτευξη τοπικής επίδρασης στο αναπνευστικό σύστημα, είτε (ιι) για την επίτευξη συστηματικών επιδράσεων με τη χρησιμοποίηση της βλεννογόνου των αναπνευστικών οδών για την απορρόφηση του δραστικού συστατικού, είτε (ιιι) για την αποφυγή αλλοίωσης των φαρμάκων στον πεπτικό σωλήνα.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι δυνατό να έχουν πραγματοποιηθεί τοξικολογικές μελέτες του φαρμάκου με τη χρησιμοποίηση άλλων τρόπων χορήγησης, με αποτέλεσμα να έχει ήδη πραγματοποιηθεί εκτεταμένη τοξικολογική μελέτη για τους άλλους τρόπους χορήγησης τη στιγμή κατά την οποία προβλέπονται οι μελέτες τοξικότητας μέσω εισπνοής.

Σε άλλες περιπτώσεις, για παράδειγμα, όταν πρόκειται για συστατικά που δρουν τοπικά, όπως οι βλεννολυτικές ουσίες, η τοξικολογική μελέτη που χρησιμοποιεί άλλους τρόπους χορήγησης μπορεί να είναι χωρίς αντικείμενο ή πολύ σχετικής ωφέλειας. Κάθε πρόγραμμα τοξικολογικής μελέτης μέσω εισπνοής πρέπει να λαμβάνει υπόψη τις υφιστάμενες τοξικολογικές ή φαρμακολογικές γνώσεις για το προϊόν αυτό.

2. ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Οι πληροφορίες για τις φυσικοχημικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας πρέπει να κοινοποιούνται με τον ίδιο τρόπο που ισχύει για κάθε άλλη τοξικολογική μελέτη. Οι άλλες πληροφορίες που πρέπει να παρασχεθούν αφορούν τα χαρακτηριστικά του αερολύματος, και ειδικότερα την κατανομή του μεγέθους των σωματιδίων ή των σταγονιδίων της δραστικής ουσίας και τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της ουσίας ή των ουσιών που χρησιμοποιούνται ως προωθητικό αέριο.

Το χρησιμοποιούμενο προωθητικό σύστημα στις μελέτες αυτές θα πρέπει να είναι το ίδιο με το προβλεπόμενο για το τελικό προϊόν. Σε περίπτωση χρησιμοποίησης νέου προωθητικού συστήματος, το σύστημα αυτό θα πρέπει να μελετηθεί σαν να πρόκειται για νέα δραστική ουσία.

3. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3.1. Χορήγηση

Η μέθοδος χορήγησης εξαρτάται από τη φύση της ουσίας και από την προβλεπόμενη χρησιμοποίηση στον άνθρωπο. Για τις μελέτες οξείας τοξικότητας πρέπει να χορηγείται η ουσία απευθείας στις αναπνευστικές οδούς μέσω ρινοτραχειακού σωλήνα ή με τραχειοτομή. Κατά τον τρόπο

αυτό είναι δυνατόν να καθοριστεί απευθείας η χορηγούμενη ποσότητα.

Στην περίπτωση μελετών με έκθεση μεγάλης διάρκειας, κατά γενικό κανόνα, θα είναι αναγκαία η χρησιμοποίηση θαλάμων έκθεσης «κεφαλής μόνο» ή «μύτης μόνο» ή προσωπίδων εισπνοής. Σε περίπτωση έκθεσης όλου του σώματος, η απόθεση ουσιών στο δέρμα, στο τρίχωμα, στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς, καθώς και οι ποσότητες οι οποίες καταπίνονται θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον καθορισμό της δόσης της ουσίας η οποία θα χορηγείται.

Πρέπει να αποδειχθεί ότι η μέθοδος χορήγησης επιτρέπει στην ουσία να φθάσει στο επιθυμητό σημείο δράσης.

3.2. Δοσολογικά επίπεδα χορήγησης

Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται, ανάλογα με την περίπτωση, τρία δοσολογικά σχήματα και μία ή περισσοτερες ομάδες - μάρτυρες για τις μελέτες εφάπαξ και επανειλημμένης χορήγησης. Είναι δυνατό να επιτευχθούν διαφορετικά επίπεδα έκθεσης στα φάρμακα μεταβάλλοντας τη συγκέντρωση της εισπνεόμενης ουσίας ή μεταβάλλοντας τη διάρκεια της έκθεσης. Κατά την επιλογή του δοσολογικού σχήματος, θα πρέπει να εφαρμόζονται, κατά το δυνατό, οι ίδιες αρχές με εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν για τις μελέτες τοξικότητας με άλλους τρόπους χορήγησης.

Θα πρέπει να αιτιολογούνται οι λόγοι για τους οποίους επιλέχθηκαν τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα.

3.3. Διάρκεια της μελέτης.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, σε ορισμένο βαθμό τουλάχιστο η διάρκεια της έκθεσης στην οποία πρόκειται να υποβληθεί ο άνθρωπος.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

Ο τύπος μεταβολισμού του φαρμάκου που χορηγείται με εισπνοή μπορεί να διαφέρει από αυτόν που παρατηρείται όταν επιλέγονται άλλοι τρόποι χορήγησης. Ο ερευνητής θα πρέπει να εξακριβώσει αν υπάρχουν φαρμακοκινητικές ή μεταβολικές διαφορές που επηρεάζουν την ερμηνεία των τοξικολογικών μελετών οι οποίες πραγματοποιήθηκαν με εισπνοή.

Στην περίπτωση κατά την οποία πραγματοποιείται βιομετασχηματισμός στον ίδιο τον πνεύμονα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η δυνατότητα ενζυματικής επαγωγής της διαδικασίας αυτής.

5. ΖΩΑ

Τα χρησιμοποιούμενα πειραματόζωα στις μελέτες αυτές πρέπει να είναι απηλλαγμένα πνευμονικών λοιμώξεων και να μην υπόκεινται στους κινδύνους άλλων πνευμονικών παθήσεων.

Ο αριθμός των χρησιμοποιούμενων πειραματοζώων σε κάθε ομάδα θα πρέπει να επιλέγεται λαμβάνοντας υπόψη τις ανάγκες της στατιστικής ανάλυσης, της διάρκειας του πειράματος και του αριθμού των παρατηρήσεων, των μετρήσεων και των ενδιάμεσων θανατώσεων που πραγματοποιούνται κατά την περίοδο της έκθεσης. Θα επιλέγεται, μεταξύ των ζώων που θα χρησιμοποιούνται για όλες τις μελέτες με επανειλημμένη χορήγηση, τουλάχιστον ένα τρωκτικό και ένα μη τρωκτικό.

6. ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Οι ενδιάμεσοι έλεγχοι και οι τελικές μελέτες θα πραγματοποιούνται κατά τον ενδεδειγμένο τρόπο και για τις άλλες μελέτες τοξικότητας. Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε όλες τις τοπικές ενέργειες.

Αν το φάρμακο πρέπει να χορηγείται κατ' επανάληψη, θα απαιτηθούν ειδικές μελέτες για τον έλεγχο της λειτουργίας των χροσσών και της μικροχλωρίδας.

Η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του φαρμάκου και του προωθητικού αερίου στο αίμα, ή κάθε άλλη μέθοδος εκτίμησης της απορρόφησης του φάρμακου και του προωθητικού αερίου, θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε κανονικά χρονικά διαστήματα με την ευκαιρία των δοκιμών επανειλημμένης χορήγησης.

Τελική εξέταση

Μετά την ολοκλήρωση της μελέτης, όλα τα ζώα θα υποβάλλονται σε αυτοψία και θα πραγματοποιείται εξέταση των ιστών τους όπως γίνεται και στις άλλες περιπτώσεις τοξικολογικών μελετών.

Στις περιπτώσεις μελετών μέσω εισπνοής, θα πρέπει να ζυγίζονται οι πνεύμονες όλων των ζώων και να γίνεται ιστοπαθολογική εξέταση δειγμάτων ιστών από όλα τα εκτεθειμένα σημεία του αναπνευστικού σωλήνα και του σχετικού λεμφικού ιστού.

7. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τα αποτελέσματα θα πρέπει να παρουσιάζονται με τον ίδιο τρόπο που εφαρμόζεται και για τις άλλες μελέτες τοξικότητας κα ο πειραματιστής θα πρέπει να συνάγει τα κατάλληλα συμπεράσματα από τη μελέτη που πραγματοποίησε.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III

ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Επεξηγηματικό σημείωμα για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο 1, μέρος 2, παράγραφοι Γ και Δ, για την άδεια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου

ΓΕΝΙΚΟΤΗΤΕΣ

Η μελέτη των επιπτώσεων στη λειτουργία της αναπαραγωγής θα διεξάγεται σε όλα τα νέα φάρμακα σε τρόπο που να κάνει εμφανή κάθε επίπτωση σχετικά με τη γενετική συμπεριφορά καθώς και κάθε επίπτωση που είναι δυνατό να συνεπάγεται απώλεια του εμβρύου ή εμβρυικές ανωμαλίες ή να προξενήσει γενετικές αλλοιώσεις, όπως:

I) τροποποίηση της γονιμότητας ή της πιθανότητας γέννησης μη φυσιολογικών νεογνών λόγω αλλοιώσεων των αρρένων ή/και θηλέων γαμετών,

II) παρεμβολή στην ανάπτυξή του γονιμοποιημένου ωαρίου στα στάδια της προεμφύτευσης και της εμφύτευσης,

III) τοξικές επιπτώσεις στο πρώτο στάδιο ανάπτυξης του εμβρύου,

IV) τοξικές επιπτώσεις στα μετέπειτα στάδια ανάπτυξης του εμβρύου,

V) τροποποίηση της φυσιολογίας της μητέρας, που συνεπάγεται δευτερογενείς επιπτώσεις στο έμβρυο,

VI) επιπτώσεις στην ανάπτυξη της μήτρας ή του πλακούντα ή του κυήματος,

VII) παρεμβολή στον τοκετό,

VII) επιπτώσεις στη μεταγεννητική ανάπτυξη και το θηλασμό του τέκνου και τη μητρική γαλακτοφορία,

IX) όψιμες επιπτώσεις στο τέκνο.

ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Τα επεξηγηματικά αυτά σημειώματα δεν πρέπει να ερμηνευτούν ως απαράβατες επιταγές και δεν είναι υποχρεωτικό να εφαρμόζονται συστηματικά. Πρέπει να ερμηνεύονται ελαστικά και σύμφωνα με την προτεινόμενη χρήση του φαρμάκου. Είναι απαραίτητο να αιτιολογείται η επιλογή των μελετών.

1. ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΕΙΔΩΝ

Οι μελέτες εμβρυικής τοξικότητας θα πρέπει κανονικά να πραγματοποιηθούν επί δύο ειδών θηλαστικών το ένα από τα οποία να μην ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Οι μελέτες για τη γονιμότητα καθώς και για την περιγεννητική περίοδο θα πραγματοποιηθούν τουλάχιστον επί ενός είδους.

Αν ξέρουμε ότι ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου σε ένα συγκεκριμένο είδος είναι παρεμφερής με το μεταβολισμό του φαρμάκου αυτού στον άνθρωπο, καλό είναι να χρησιμοποιηθεί αυτό το είδος, καλό είναι ένα από τα επιλεμένα είδη να είναι το ίδιο με αυτό επί του οποίου διεξάγονται μελέτες για τη μακροπρόθεσμη τοξικότητα. Αν τα αποτελέσματα των μελετών επί των δύο αρχικών ειδών είναι αντιφατικά, μπορεί να χρειαστεί να διεξαχθούν μελέτες επί ενός τρίτου είδους. Πρέπει να καθοριστούν τα είδη και τα γενετικά στελέχη που χρησιμοποιούνται σε αυτές τις μελέτες.

2. ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Κανονικά, το φάρμακο θα χορηγείται σε τρεις διαφορετικές δοσολογίες. Η ισχυρότερη δόση πρέπει συνήθως να καταδεικνύει μια κάποια τοξικότητα για τη μητέρα, π.χ. μια μείωση της αύξησης του βάρους. Η ασθενέστερη δόση πρέπει να επαρκεί για να προκαλεί φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα παρόμοια με το επιζητούμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα ή για να εξασφαλίζει συγκεντρώσεις στο αίμα παρόμοιες με εκείνες που απαιτούνται για να προκληθεί το αποτέλεσμα (αυτή η σύσταση δεν εφαρμόζεται αν το ίδιο το φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα είναι αιτία τοξικότητας). Η ενδιάμεση δόση μπορεί να είναι γεωμετρικός μέσος της μικρότερης και της μεγαλύτερης.

Το φάρμακο χορηγείται από την οδό ή τις οδούς που προβλέπονται και για την κλινική χορήγηση.

Τα προγράμματα μελέτης των επιδράσεων των φαρμάκων στην αναπαραγωγική λειτουργία περιλαμβάνουν καταρχήν:

α) μελέτες εμβρυοτοξικότητας: χορήγηση σε δύο είδη ζώων (το ένα να μην είναι τρωκτικό), καθ' όλη τη διάρκεια της οργανογένεσης·

β) μία μελέτη γονιμότητας (σε ένα είδος τουλάχιστον). Η χορήγηση σε αρσενικά και θηλυκά ζώα γίνεται αρκετά πριν το ζευγάρωμα ώστε να φανούν όλες οι επιδράσεις του φαρμάκου στη γαμετογένεση. Τα ζώα που παίρνουν το φάρμακκαο μπορεί να ζευγαρώσουν με ζώα που επίσης παίρνουν το φάρμακο.

Σε περίπτωση όμως θετικού αποτελέσματος όσον αφορά ανωμαλία της αναπαραγωγής, πρέπει να ξαναγίνει η μελέτη με ζώα που παίρνουν το φάρμακο τα οποία θα ζευγαρώσουν με ζώα που δεν το παίρνουν. Μετά το ζευγάρωμα, τα θηλυκά συνεχίζουν να παίρνουν φάρμακο καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης.

Τα μισά θηλυκά θα θυσιαστούν κατά την κύηση, κατά προτίμηση λίγες μέρες πριν από την προβλεπόμενη ημερομηνία του τοκετού, και τα έμβρυα θα παραληφθούν με καισαρική τομή και θα εξεταστούν. Τα υπόλοιπα θηλυκά γεννούν κανονικά και μεγαλώνουν τα μικρά τους·

γ) σε ένα είδος τουλάχιστον, μελέτη περιγενετική: Η αγωγή καλύπτει το διάστημα της κύησης από το τέλος της οργανογένεσης μέχρι τον τοκετό και το διάστημα του θηλασμού μέχρι τον απογαλακτισμό.

3. ΑΡΙΘΜΟΣ ΖΩΩΝ:

Για κάθε επίπεδο δόσης χρησιμοποιείται αριθμός ζώων ικανός να επιτρέψει έγκυρη ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εκτός από τα πρωτεύοντα, ο ελάχιστος αριθμός ζώων που προτείνεται για κάθε επίπεδο δόσης είναι:

α) μελέτη εμβυικής τοξικότητας: 20 έγκυα θηλυκά για τα τρωκτικά, 12 έγκυα θηλυκά για τα άλλα είδη·

β) μελέτη γονιμότητας: 24 θηλυκά και 24 αρσενικά·

γ) μελέτη περιγενετική: 12 έγκυα θηλυκά.

Εάν χρησιμοποιηθεί και τρίτο είδος προτείνεται να επιλεγεί με τέτοιο τρόπο ο αριθμός των ζώων που παίρνουν φάρμακο και ο αριθμός των μαρτύρων, ώστε από τη μελέτη να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα.

4. ΕΝΣΤΑΥΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Πρέπει να δοθούν πλήρεις διευκρινίσεις για τον ενσταυλισμό και την τοποθέτηση των ζώων σε κλουβιά. Η διατροφή (και τα πρόσθετα) πρέπει να καθοριστεί με κάθε λεπτομέρεια.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης αναπαραγωγής θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η φαρμακοκινητική του προϊόντος στο έγκυο θηλυκό. Ο βαθμός έκθεσης του εμβρύου στο φάρμακο θα πρέπει να καθορίζεται, όσο είναι εφικτό τεχνικά.

6. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ

α) Θα πρέπει να εξετάζονται τα έμβρυα που κυοφορούνται από θηλυκά που παίρνουν φάρμακο κατά την εμβρυογένεση.

Τα ζώα θα πρέπει να θυσιάζονται και τα έμβρυα να παραλαμβάνονται με καισαρική. Σημειώνεται ο αριθμός των ωχρών σωματίων, σημείων εμφύτευσης (ορατών σημείων και όσων προσδιορίζονται με ειδική μέθοδο, π.χ. κατά την μέθοδο SALEWSKY), παλινδρομιών, καθώς και το βάρος και το φύλο κάθε εμβρύου. Κάθε έμβρυο εξετάζεται όσον αφορά τις εξωτερικές ανωμαλίες και γίνεται επίσης κατάλληλη εξέταση του σκελετού ή/και των σπλάχνων. Κάθε φορά που παρατηρείται εμφανής ανωμαλία, γίνονται οι κατάλληλες συμπληρώματικές εξετάσεις. Τα αφύσικα υψηλά ποσοστά παλινδρομιών είναι ιδιαίτερα αξιοπρόσεκτα, γιατί μπορεί να σημαίνουν ότι πρέπει να γίνουν συμπληρωματικές μελέτες για σημεία τερατογένεσης στα πρώτα στάδια της κύησης.

β) Στη μελέτη γονιμότητας, στα θηλυκά που θυσιάζονται κατά την κύηση, τα έμβρυα παραλαμβάνονται με καισαρική και σημειώνονται τα ακόλουθα στοιχεία: ο αριθμός των ωχρών σωματίων, τα σημεία εμφύτευσης, παλινδρομίας, καθώς και το βάρος και το φύλο κάθε εμβρύου. Ερευνώνται σε κάθε έμβρυο ανωμαλίες του σκελετού ή/ και των σπλάχνων.

Από τα θηλυκά που πήραν το φάρμακο στη μελέτη γονιμότητας και που γέννησαν κανονικά, και μεγάλωσαν τα μικρά τους ως τον απογαλακτισμό, αρκετά μικρά θα διατηρηθούν ζωντανά, ώστε να μεγαλώσουν και να χρησιμεύσουν σε περαιτέρω μελέτες. Θα εξετασθούν τα όψιμα συμπτώματα του φαρμάκου στα μικρά όσον αφορά ανωμαλίες της ακοής, της όρασης και της συμπεριφοράς. Θα προσδιοριστεί η ικανότητα αναπαραγωγής των μικρών, επιτρέποντας τουλάχιστο σε ένα αρσενικό και ένα θηλυκό από κάθε γενιά να ζευγαρώσουν και να γεννήσουν μία φορά (δεν αποσκοπείται ζευγάρωμα αδελφού και αδελφής).

γ) Τα θηλυκά που πήραν το φάρμακο πριν και μετά τη γέννηση θα πρέπει να αφεθούν να γεννήσουν φυσιολογικά· τα μικρά εξετάζονται κατά τον απογαλακτισμό.

Όλα τα ζώα που θυσιάζονται στο τέλος της περιόδου του θηλασμού θα υποβάλλονται σε πλήρη νεκροψία. Σε ορισμένες περιπτώσεις θα διατηρείται στη ζωή μέρος των απογόνων μέχρι την ενηλικίωση για να εκτιμηθεί η αναπαραγωγική τους ικανότητα και να προσδιοριστούν οι όψιμες επιπτώσεις του φαρμάκου, ιδίως ανωμαλίες στη συμπεριφορά, την ακοή και την όραση.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο πειραματιστής πρέπει από τα αποτελέσματα των μελετών αυτών να βγάλει γενικά συμπεράσματα επισημαίνοντας είτε:

α) ότι δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για βλαπτικές επιπτώσεις του φαρμάκου στη λειτουργία της αναπαραγωγής, είτε

β) ότι υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία για βλαπτικές επιδράσεις του φαρμάκου στη λειτουργία της αναπαραγωγής που πρέπει να προσδιοριστούν, είτε

γ) ότι τα δεδομένα δεν επιτρέπουν να εξαχθούν συμπεράσματα.

Εάν έχουν παραλειφθεί ορισμένες μελέτες, ο πειραματιστής πρέπει να αιτιολογήσει την παράλειψη αυτή.

Προσάρτημα

Διάρκεια της γαμετογένεσης

Κατά τις μελέτες πάνω σε τρωκτικά, η χορήγηση φαρμάκου στο αρσενικό πρέπει να διαρκέσει 60 τουλάχιστον ημέρες και στο θηλυκό 14 τουλάχιστον ημέρες πριν από τη συνεύρεση. Τα ζώα πρέπει να είναι ηλικίας 40 περίπου ημερών στην αρχή της φαρμακευτικής αγωγής. Με τα σημερινά δεδομένα γνώσεων, οι χρόνοι αυτοί θεωρούνται αποδεκτοί.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΑ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Επεξηγηματικό σημείωμα για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο 1, μέρος 2, παράγραφος Ε, προκειμένου να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου.

Το ισχυρότερο αποδεικτικό στοιχείο για το αν μια χημική ένωση παρουσιάζει κίνδυνο καρκινογένεσης για τον άνθρωπο είναι επιδημιολογικής φύσης, αν και τα περισσότερα από τα προϊόντα που έχουν αναγνωριστεί σαν καρκινογόνα για τον άνθρωπο είναι καρκινογόνα και για τα πειραματόζωα του εργαστηρίου. Δεν έχει αποδειχθεί ότι όλες οι καρκινογόνες για τα ζώα ουσίες είναι καρκινογόνες, και για τον άνθρωπο, αλλά είναι δύσκολο να διαβεβαιώσει κανείς ότι μια ένωση δεν είναι καρκινογόνος για τον άνθρωπο όταν αυτό έχει αποδειχθεί σαφώς κατά τις δοκιμές στα ζώα.

Η προέκταση των συμπερασμάτων στον άνθρωπο αποτελεί μια δύσκολη διαδικασία, κάποτε αυθαίρετη. Το ιδεώδες θα ήταν να αναλυθούν οι μηχανισμοί που επιφέρουν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των πειραματικών όγκων και να καθοριστεί αν μηχανισμοί τέτοιου είδους, στους οποίους ενέχονται συγκεκριμένες βιοχημικές οδοί που οδηγούν στη δημιουργία πραγματικής καρκινογόνου ουσίας, λειτουργούν και στον άνθρωπο. Τα κριτήρια στα οποία στηρίζεται ή κατά προέκταση εξαγωγή συμπερασμάτων μπορούν να ποικίλλουν ανάλογα με το εξεταζόμενο φάρμακο, τη σχεδιαζόμενη χρήση του φαρμάκου αυτού, τη δόση και τον τρόπο χορήγησης αφενός, τα είδη, τον εντοπισμό, τη συχνότητα των όγκων και την απαιτούμενη πειραματική δόση αφετέρου.

Η πιθανότητα κινδύνου καρκινογένεσης στον άνθρωπο αυξάνεται εφόσον υπάρχει μεγάλη παραγωγή κακοήθων όγκων σε συγκεκριμένο ιστό, όταν δίνεται στο πειραματόζωο ή υπό εξέταση ουσία με την ίδια οδό που θα χρησιμοποιηθεί στον άνθρωπο και σε ίση ή μικρότερη δόση από αυτή που προκαλεί την ελάχιστη τοξικότητα. Όμως, καθώς δεν υπάρχει πειστική απόδειξη για την ύπαρξη κατώτατου ορίου, η αύξηση της συχνότητας καλοήθων όγκων, ή κακοήθων όγκων σε περίπτωση μεγαλύτερης δόσης, ή η μείωση της λανθάνουσας περιόδου, πρέπει να θεωρηθούν ότι εμπεριέχουν κινδύνους για τον άνθρωπο. Κάτω από τέτοιες συνθήκες ο καρκινογόνος παράγοντας θεωρείται γενικά λιγότερο δραστικός και ο κίνδυνος μπορεί ίσως ευκολότερα να αντισταθμιστεί από τα πλεονεκτήματα που προκύπτουν από τη θεραπευτική χρήση της ένωσης αυτής.

1. ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΜΕΛΕΤΩΝ, ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Οι μελέτες για την καρκινογένεση είναι γενικά αναγκαίες στις ακόλουθες περιπτώσεις:

α) όταν το φάρμακο μπορεί να χορηγείται κανονικά για σημαντική περίοδο της ζωής (συνεχώς, για περίοδο 6 μηνών τουλάχιστον, ή συχνά και διακεκομένα, ώστε η ολική έκθεση στο φάρμακο να είναι η ίδια), ή

β) όταν η χημική δομή της ουσίας δείχνει να υπάρχει δυνατότητα καρκινογένεσης, ή

γ) όταν μια ουσία προκαλεί υπόνοιες που οφείλονται:

ι) σε ορισμένες ιδιάζουσες πλευρές της βιολογικής της δράσης (π.χ. αν ανήκει σε θεραπευτική κλάση της οποίας πολλά μέλη προκάλεσαν θετικά καρκινογόνα αποτελέσματα),

ιι) στον τύπο της τοξικότητας ή την άθροιση κατά τη μακροχρόνια χρήση του ίδιου του φαρμάκου ή των μεταβολιτών του, που έχουν αποδειχθεί σε προηγούμενες μελέτες,

ιιι) σε πειραματικές ενδείξεις ότι προκαλεί μεταλλάξεις ή σε αποτελέσματα βραχυχρόνιων δοκιμών καρκινογένεσης.

Οι δοκιμές καρκινογένεσης δεν θεωρούνται υποχρεωτικά αναγκαίες, εφόσον η υπό εξέταση ουσία θα χρησιμοποιηθεί μόνο σε ασθενείς των οποίων το στατιστικώς αναμενόμενο προσδόκιμό επιβίωσης είναι βραχύτερο από τον απαραίτητο στο καρκινογόνο χρόνο για να ενεργήσει στον άνθρωπο. Αν τυχόν οι συνθήκες μεταβληθούν και κάποιο φάρμακο της τελευταίας αυτής κατηγορίας χρησιμοποιηθεί για θεραπεία λιγότερο σοβαρών παθήσεων, τότε οι δοκιμές καρκινογένεσης καθίστανται απαραίτητες. Οι αδιάλυτες ουσίες που δεν απορροφώνται είναι δυνατό να μην απαιτούν την τυπική μελέτη καρκινογένεσης.

2. ΕΠΙΛΟΓΗ ΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΣΤΕΛΕΧΩΝ

Οι μελέτες καρκινογένεσης, όταν είναι αναγκαίες, θα πρέπει κανονικά να διενεργούνται σε δύο είδη. Ο μεταβολισμός του φαρμάκου στα χρησιμοποιούμενα είδη πρέπει να είναι γνωστός και, κατά προτίμηση, να παρουσιάζει ομοιότητες με το μεταβολισμό του φαρμάκου στον άνθρωπο. Θα ληφθούν υπόψη οι γνωστές αντιδράσεις των ειδών και στελεχών στα παρόμοια χημικά προϊόντα. Θα αποφευχθεί η χρησιμοποίηση ειδών και στελεχών που παρουσιάζουν κανονικά μεγάλη συχνότητα αυτόματης εμφάνισης όγκων. Οι πειραματιστές θα επιλέξουν είδη και στελέχη ευαίσθητα σε μια ή περισσότερες καρκινογόνες ουσίες. Δεν θα απαιτούνται συστηματικά θετικοί μάρτυρες, αλλά θα σημειώνεται η συχνότητα της αυτόματης εμφάνισης όγκων στα χρησιμοποιούμενα στελέχη.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

α) Οδός και συχνότητα χορήγησης

Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται, όσο αυτό είναι δυνατό, από την οδό που προβλέπεται για τον άνθρωπο.

Όταν χρειάζεται, θα παρέχεται η απόδειξη της απορρόφησης του προϊόντος. Η χορήγηση θα είναι κανονικά καθημερινή.

β) Επίπεδα δοσολόγησης

Οι δοκιμασίες καρκινογένεσης θα πρέπει κανονικά να διεξάγονται σε τρία δοσολογικά επίπεδα. Η μέγιστη δόση πρέπει να προκαλεί ελάχιστο τοξικό αποτέλεσμα, π.χ. απώλεια βάρους 10% ή επιβράδυνση της ανάπτυξης, ή ελάχιστες τοξικές επιπτώσεις στο όργανο–στόχο.

Ελάχιστες τοξικές επιπτώσεις στο όργανο–στόχο θα εμφαίνονται με τη διαταραχή των κανονικών φυσιολογικών λειτουργιών και, στο τέλος, με παθολογικές αλλοιώσεις. Η ελάχιστη δόση πρέπει να είναι διπλάσια ή τριπλάσια από τη μέγιστη δόση στη θεραπευτική του ανθρώπου, ή διπλάσια ή τριπλάσια από τη δόση που προκαλεί φαρμακολογικές ενέργειες στα ζώα.

Η ενδιάμεση δόση θα αποτελεί το γεωμετρικό μέσο της υψηλής και της χαμηλής δόσης.

Εξαιρέσεις από τις αρχές αυτές μπορούν να παρουσιαστούν, π.χ. όταν η τοξική δόση του προϊόντος είναι πολύ μεγαλύτερη από τη θεραπευτική δόση στις περιπτώσεις αυτές, η μέγιστη αποδεκτή δόση μπορεί να θεωρηθεί ότι ισοδυναμεί με το εκατονταπλάσιο της θεραπευτικής δόσης στον άνθρωπο, εάν αυτό είναι τεχνικά πραγματοποιήσιμο.

4. ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΠΛΕΥΡΕΣ

Τα ζώα θα πρέπει αρχικά να είναι υγειή και να διατηρούνται σ' αυτή την κατάσταση σ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Είναι απαραίτητα υψηλά κριτήρια ενσταυλισμού. Θα ληφθούν ειδικές προφυλάξεις γιά τη δοκιμή καρκινογόνων ουσιών που εισπνέονται ή είναι πτητικές.

Πρέπει να διευκρινίζεται σαφώς η φαρμακευτική ποιότητα της ή των χρησιμοποιούμενων παρτίδων.

α) Ηλικία των ζώων κατά την έναρξη της μελέτης

Οι μελέτες καρκινογένεσης θα πρέπει να αρχίσουν το συντομότερο δυνατό μετά τον απογαλακτισμό, δηλαδή μόλις τα ζώα συνηθίσουν στη διατροφή και το περιβάλλον τους.

β) Διάρκεια των μελετών

Συνιστάται σήμερα να γίνονται μελέτες επί 24 μήνες σε αρουραίους και επί 18 μήνες σε ποντικούς και HAMSTER.

Όταν το ποσοστό επιβίωσης είναι υψηλό, είναι χρήσιμο να παρατείνονται οι μελέτες επί 30 μήνες για τον αρουραίο και σε 24 μήνες για τον ποντικό, ή, ακόμη καθ' όλη τη διάρκεια ζωής των ζώων, εφόσον δηλαδή επιζεί το 20% των ζώων–μαρτύρων.

γ) Αριθμός ζώων ανά ομάδα

Για τις συνήθεις δοκιμές με τον ποντικό, τον αρουραίο και το HAMSTER προτείνεται για κάθε φύλο να ληφθούν 50 ζώα ανά ομάδα, καθώς και δύο ομάδες–μάρτυρες 50 ζώων ανά φύλο, που να παίρνουν μόνο το έκδοχο από την ίδια οδό (στις περισσότερες περιπτώσεις, το φάρμακο αναμειγνύεται με την τροφή).

δ) Διατροφή

Οι τροφές για ζώα που βρίσκονται στο εμπόριο ποικίλλουν θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για να εξασφαλιστεί μία όσο το δυνατόν ομοιόμορφη διατροφή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης καρκινογένεσης. Πρέπει να παρέχεται η πλήρης σύνθεση της διατροφής των ζώων.

5. ΠΡΟΣΘΕΤΟΙ ΕΛΕΓΧΟΙ

Οι μελέτες καρκινογένεσης πρέπει να προγραμματίζονται με τέτοιο τρόπο που να εξασφαλίζεται η συλλογή όσο γίνεται περισσότερων στοιχείων από τα πειραματόζωα, αλλά καμία έρευνα που πραγματοποιείται με σκοπό τη συλλογή πρόσθετων στοιχείων για την τοξικότητα δεν πρέπει να παραβλάπτει τον κύριο στόχο, ο οποίος είναι η εκτίμηση των καρκινογόνων ιδιοτήτων του φαρμάκιου. Οι πληροφορίες για την απορρόφηση, την κατανομή, και το μεταβολισμό του προϊόντος, καθώς και το θέμα της ενδεχόμενης άθροισής του ή των ενζυμοεπαγωγικών ενεργειών του, πρέπει να έχουν προκύψει από άλλες μελέτες τοξικότητας.

6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΣΧΕΔΙΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Είναι απαραίτητο να επιλεγεί ένα κατάλληλο πειραματικό σχέδιο, και ιδίως:

ι) τα κλουβιά που περιέχουν τα ζώα της ομάδας χορήγησης και τα ζώα–μάρτυρες πρέπει να κατανέμονται στο χώρο έτσι ώστε να αποφευχθεί κάθε παρεμβολή που θα οφείλεται σε παράγοντα του εξωτερικού περιβάλλοντος·

ιι) τα ζώα θα κατανεμηθούν τυχαία στις πειραματικές μονάδες (δηλαδή τα κλουβιά) και η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την τυχαιοποίηση πρέπει να περιγραφεί με σαφήνεια·

ιιι) αν, για πρακτικούς λόγους που οφείλονται στο χειρισμό μεγάλου αριθμού ζώων, αποφασίζεται να κλιμακωθεί η έναρξη της μελέτης, είναι σκόπιμο να αντιπροσωπεύονται όλες οι ομάδες σε κάθε έναρξη με ίσο αριθμό ζώων· στην περίπτωση κλιμακωμένης έναρξης, πρέπει να αναφερθεί η στιγμή που αρχίζει η μελέτη στις διάφορες παρτίδες.

7. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΓΙΝΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΗΣ

Αυτοψία

Πρέπει να γίνει πλήρης αυτοψία όλων των ζώων που πέθαναν κατά τη διάρκεια του πειράματος ή θανατώθηκαν λόγω κακής γενικής κατάστασης.

Στο τέλος της δοκιμής, όλα τα ζώα που έχουν επιζήσει πρέπει να θανατωθούν και να γίνει πλήρης αυτοψία σε καθένα από αυτά. Τα τοξικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες δοκιμές μπορούν να αποκαλύψουν ορισμένα σημεία που πρέπει να εξεταστούν με ιδιαίτερες εξετάσεις. Αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις μπορούν να διευκολύνουν την ερμηνεία των βλαβών που έχουν παρατηρηθεί.

7.2. Ιστοπαθολογία

7.2.1. Ανίχνευση της καρκινογένεσης

i) Πρέπει να γίνει μικροσκοπική εξέταση όλων των ιστών και οργάνων που απαριθμούνται στον κατάλογο και που λαμβάνονται από όλα τα ζώα που έλαβαν την ισχυρή δόση και όλα τα ζώα - μάρτυρες, καθώς και

ii) των ιστών κάθε ζώου, οποιασδήποτε παρτίδας, στο οποίο ανακαλύφθηκαν, κατά τη νεκροψία, μακροσκοπικές βλάβες οιασδήποτε μορφής.

Αν τα αποτελέσματα που έδωσε το σημείο ι) δείχνουν ότι σχηματίστηκαν όγκοι σε ένα ή περισσότερα όργανα ή ιστούς πρέπει να εξεταστούν,

iii) οι ιστοί και τα όργανα των ζώων που έχουν λάβει μέση ή μικρή δόση, ακόμη και αν είναι κανονικοί από μακροσκοπική άποψη.

Όλοι οι απαριθμούμενοι ιστοί όλων των ζώων που πέθαναν ή θανατώθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης πρέπει να υποβληθούν σε μικροσκοπικό έλεγχο.

7.2.2. Ανίχνευση της τοξικότητας

Από τα τοξικά αποτελέσματα που διαπιστώθηκαν σε προηγούμενες δοκιμές μπορεί να προκύψει η ανάγκη να μελετηθούν ιδιαίτερες πλευρές

του θέματος.

Οι αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις μπορεί να φανούν χρήσιμες για την ερμηνεία όλων των παρατηρούμενων βλαβών. Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στην οδό λήψης του φαρμάκου, αν αυτή είναι άλλη από τη στοματική.

8. ΑΡΧΕΣ ΠΟΥ ΔΙΕΠΟΥΝ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ.

8.1. Ορισμοί

Ένα νεόπλασμα (όγκος) συνίσταται από πληθυσμό ανωμάλων κυττάρων, τα οποία χαρακτηρίζονται από άναρχο και αυξημένο πολλαπλασιασμό, καθώς και από άλλα λιγότερο καθορισμένα μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά.

Κακοήθης όγκος είναι ένα νεόπλασμα που προσβάλλει τους περιβάλλοντες ιστούς και αναπτύσσει μεταστάσεις.

Γενικά, ένας όγκος, χαρακτηρίζεται καλοήθης ή κακοήθης ανάλογα με τα ιστοπαθολογικά φαινόμενα και το συσχετισμό που διαπιστώνει ο παθολογοανατόμος μεταξύ των παρατηρούμενων αλλοιώσεων και μιας βιολογικής συμπεριφοράς την οποία γνωρίζουμε, από προηγούμενα πειράματα, ότι επισυμβαίνει σε όγκους που παρουσιάζουν παρεμφερή χαρακτηριστικά.

Για την περιγραφή των όγκων, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η συμβατική ιστοπαθολογική ορολογία, ακολουθώντας σαφώς καθορισμένες ταξινομήσεις (π.χ. του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας).

8.2. Παρουσίαση των αποτελεσμάτων

Πρέπει κατ' αρχάς, να συνοψιστούν χωριστά τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε καθεμία από τις ομάδες ζώων που έπαιξαν το ρόλο πειραματόζωου ή μάρτυρα κάνοντας διάκριση των φύλλων, και αναφέροντας:

1. τον αριθμό των ζώων που εξετάστηκαν καθώς και τα αποτελέσματα των ατομικών μακρο- και μικροσκοπικών εξετάσεων·

2. τους αριθμούς (και τα ποσοστά επί τοις εκατό) των ζώων που παρουσίασαν όγκους, διευκρινίζοντας τον τύπο κάθε όγκου και τον ιστό που προσβλήθηκε και κάνοντας διάκριση, όσο είναι δυνατόν, μεταξύ καλοήθων και κακοήθων όγκων·

3. σε περίπτωση που ορισμένα ζώα παρουσίασαν έναν ή περισσότερους όγκους του ίδιου ή διαφορετικών τύπων, τη συχνότητα κατανομής του συνολικού αριθμού των όγκων που βρέθηκαν στο ζώο και του συνολικού αριθμού των κακοήθων όγκων που βρέθηκαν στο ζώο· αν οι όγκοι δεν μπορούν να καταμετρηθούν, πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία μέθοδος εκτίμησης του αριθμού τους·

4. την ημερομηνία θανάτου κάθε ζώου·

5. την ημερομηνία σχηματισμού κάθε ιστολογικής μάζας (που ανακαλύπτεται με ψηλάφηση), την ανάπτυξή της και, ενδεχομένως, την ιστοπαθολογική εμφάνισή της.

9. ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Ο τρόπος ανάλυσης και οι δοκιμές στατιστικής παρουσίασης που χρησιμοποιούνται θα είναι προσαρμοσμένα στα πειραματικά αποτελέσματα και στο βασικό πειραματικό πρωτόκολλο. Οι στατιστικές μέθοδοι που θα χρησιμοποιηθούν θα αναλύονται με σαφήνεια.

Τα αποτελέσμαα θα εκφράζονται ως εξής:

i) συνολικός αριθμός ζώων που παρουσίασαν όγκους·

ii) συνολικός αριθμός όγκων·

iii) συνολικός αριθμός όγκων που αναπτύχθηκαν σε συγκεκριμένο ιστό·

iv) συνολικός αριθμός όγκων θεωρουμένων ως κακοήθων·

v) λανθάνουσα περίοδος προ της εμφάνισης του όγκου (θα χρησιμοποιηθούν αναλογιστικές μέθοδοι).

Η ανάλυση θα βασιστεί:

α) στην εκτίμηση της ύπαρξης οποιασδήποτε ενέργειας της μελετωμένης ουσίας, που προκύπτει από τη σύγκριση μεταξύ της αντίδρασης των τριών ομάδων ζώων που πήραν το φάρμακο, θεωρουμένων ως ενιαίο σύνολο, και της αντίδρασης δύο ομάδων ζώων - μαρτύρων, επίσης θεωρουμένων ως ενιαίο σύνολο·

β) στην εκτίμηση, για κάθε ενέργεια που διαπιστώνεται, της ύπαρξης σχέσης δόσης - ενέργειας όπως μπορεί να εμφανιστεί από τη σύγκριση των ανταποκρίσεων των περιπτώσεων στις οποίες δόθηκε χαμηλή, μέση και υψηλή δόση. Η εκτίμηση αυτή είναι στατιστικά ανεξάρτητη από αυτή που αναφέρεται στο σημείο (α).

Η εκτίμηση της επίδρασης άλλων παραγόντων, όπως ο θάνατος ζώων συνεπεία άλλων νόσων και η πρόωρη θανάτωση των ζώων λόγω κλινικής διαπίστωσης όγκων, θα διευκολυνθεί με τη συνεργασία ειδικού στατιστικολόγου. Τα ειδικά τεστ στατιστικής σημαντικότητας που πρέπει να χρησιμοποιηθούν για να αποδειχθεί η ενέργεια ή η ύπαρξη σχέσης δόσης - ενέργειας σκοπίμως δεν ορίζονται ειδικότερα εδώ. Τα πειραματικά στοιχεία μπορεί να απαιτούν διαφορετική μέθοδο ανάλυσης για κάθε πείραμα.

Θα θεωρηθεί ότι η εξεταζόμενη ουσία έχει τη δυνατότητα να αυξήσει τον κίνδυνο νεοπλαστματικών εξαλλαγών εάν μία από τις παραπάνω ανταποκρίσεις είναι σημαντικά αυξημένη (ή αν η διάρκεια της λανθάνουσας περιόδου έχει μειωθεί σημαντικά). Η ένωση θα θεωρείται ότι είναι δραστικότερη στα ζώα όταν πολλές από τις παραπάνω ανταποκρίσεις δείχνουν διαφορές και όταν υπάρχει απόδειξη και της ύπαρξης της ενέργειας και του συσχετισμού δόσης - ενέργειας. Τυχόν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης όγκων στα ζώα στα οποία χορηγείται το φάρμακο, σε σχέση με τα ζώα στα οποία δεν χορηγείται, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ανεξάρτητα από τον υποτιθέμενο ή αποδεδειγμένο μηχανισμό ανάπτυξης των όγκων αυτών, αλλά πρέπει να σημειώνεται κάθε ιδιαίτερη περίπτωση. Παραδείγματα αποτελούν οι ειδικές μεταβολικές διεργασίες σε ένα είδος (της γκριζεοφουλφίνης και του μεταβολισμού των πορφυρινών στον ποντικό) έντονος ερεθισμός των ενδοκρινών αδένων (ιδίως στους σκύλους) ή, ακόμα, η ύπαρξη ιδιαίτερων χαρακτήρων σε ένα είδος πειραματόζωων (λίθοι ουροδόχου κύστης στους ποντικούς).

Διαφορετικές συνθήκες μπορούν να οδηγήσουν σε:

i) αύξηση της συχνότητας ή μείωση του διαστήματος μέχρι την εμφάνιση των κακοήθων όγκων·

ii) αύξηση της συχνότητας των καλοήθων όγκων·

iii) δημιουργία όγκων εντοπισμένων στο σημείο της ένεσης.

10. ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΒΡΑΧΥΧΡΟΝΙΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ

Τα νέα προϊόντα καλό είναι να υποβάλλονται σε έλεγχο μεταλλαξιογόνων ιδιοτήτων. Ωστόσο, οι υπάρχουσες τεχνικές που επιτρέπουν να καθοριστεί, με βραχύχρονες δοκιμασίες, η μεταλλαξιογόνος ή καρκινογόνος δράση των χημικών ουσιών δεν μπορούν να υποκαταστήσουν, τις κλασικές δοκιμές καρκινογένεσης στα πειραματόζωα για τον καθορισμό των καρκινογόνων ιδιοτήτων ενός φαρμάκου. Αν τα αποτελέσματα των σύντομων δοκιμών είναι θετικά, θα υπάρχει πάντα ανάγκη για τις τυπικές μελέτες καρκινογένεσης εφόσον η ανάπτυξη του φαρμάκου πρόκειται να συνεχιστεί. Αν οι μελέτες δώσουν αρνητικά αποτελέσματα, πάλι υπάρχει ανάγκη πραγματοποίησης κλασικών μελετών όταν οι μελέτες αυτές ενδείκνυνται για τους λόγους που εκτίθενται στην προαναφερόμενη παράγραφο 1.

11. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο μελετητής οφείλει να εξάγει συμπεράσματα από αυτές τις μελέτες.

Προσάρτημα

Κατάλογος των ιστών που πρέπει να υποβάλλονται σε ιστολογική εξέταση στα πλαίσια των δοκιμών καρκινογένεσης.

- Μακροσκοπικές βλάβες
- Μάζες ιστών και όγκοι (συμπεριλαμβανομένων και των περιφερειακών λεμφογαγγλίων)
- Αιματικό επίχρισμα (σε περιπτώσεις αναιμίας, υπερτροφίας, θύμου, λεμφαδενοπάθειας)
- Γαγγλικό στέλεχος
- Μαστικοί αδένες
- Σιελογόνοι αδένες
- Στέρνο, μηρός ή σπόνδυλοι (συμπεριλαμβανομένου και του μυελού των οστών)
- Υπόφυση
- Θύμος
- Τραχεία
- Πνεύμονες
- Καρδιά
- Θυρεοειδής
- Οισοφάγος
- Στόμαχος
- Λεπτό έντερο (μέθοδος «ROULEAU SIUSSE»)
- Κώλο
- Ήπαρ
- Χοληδόχος κύστη
- Πάγκρεας
- Σπλήνας
- Νεφροί
- Επινεφρίδια

– Ουροδόχος κύστη
– Προστάτης
– Όρχεις
– Ωοθήκες
– Μήτρα
– Εγκέφαλος (οριζόντιες τομές σε τρία επίπεδα)
– Οφθαλμοί
– Νωτιαίος μυελός.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ V

ΜΕΛΕΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΤΑ ΖΩΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΠΟΨΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Επεξηγηματικό σημείωμα για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο 1, μέρος 2, παράγραφοι ΣΤ και Ζ, προχειμένου να εγκριθεί η κυκλοφορία στην αγορά ενός νέου φαρμάκου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σημείωμα αυτό αφορά τη διαχρονική μελέτη της απορρόφησης, της κατανομής, της απέκκρισης και του μεταβολισμού νέων φαρμάκων από την άποψη της ασφάλειάς τους. Τα στοιχεία αυτά είναι απαραίτητα σε πολλά στάδια της εκτίμησης ενός φαρμάκου, προχειμένου, για παράδειγμα:

α) να προσδιορισθεί η συγκέντρωση του φαρμάκου και των μεταβολιτών του, όπως και η κινητική τους στο αίμα και τα άλλα βιολογικά υγρά και τα όργανα·

β) να ληφθούν πληροφορίες για τις σχέσεις μεταξύ της τοξικότητας στο επίπεδο του οργάνου - στόχου και των συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα, τα υγρά και τα όργανα του σώματος·

γ) να εκτιμηθεί η δυνατότητα πρόκλησης ενζυμικής επαγωγής και άθροισης του φαρμάκου σε περίπτωση επανειλημμένης χορήγησης·

δ) να επιλεγούν, στο μέτρο του δυνατού, τα ζωικά είδη που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στα πλαίσια τοξικολογικών μελετών ανάλογα με τις ομοιότητες που παρουσιάζουν με τον άνθρωπο, από φαρμακοκινητική άποψη και να προσδιοριστεί η δυνατότητα συσχετισμού των αποτελεσμάτων των τοξικολογικών αυτών εξετάσεων και στον άνθρωπο.

2. ΠΡΟΔΙΑΓΡΑΦΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Πρέπει να δίνονται προδιαγραφές σχετικά με τις φυσικές και χημικές ιδιότητες της φαρμακευτικής ουσίας, όπως και με τη σταθερότητα του σκευάσματος.

Σε περίπτωση χρησιμοποίησης ενός σημασμένου φαρμάκου, θα πρέπει να αναφέρεται η θέση της σήμανσης στο μόριο όπως και η ειδική δραστικότητα της ουσίας. Πρέπει να λαμβάνεται δε υπόψη η πιθανή μεταβολική του εξέλιξη κατά την επιλογή της θέσης σήμανσης.

3. ΜΕΘΟΔΟΙ

Τα στοιχεία σχετικά με τη συγκέντρωση του φαρμάκου και των μεταβολιτών του στο αίμα, τα βιολογικά υγρά, τα όργανα και τις απεκκρίσεις μπορούν να λαμβάνονται με φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους. Ο πειραματιστής πρέπει να τεκμηριώνει λεπτομερώς τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους, την αξιοπιστία τους και την επαναληψιμότητα, συμπεριλαμβανομένων και της ειδικότητας, της ορθότητας και της ακρίβειάς τους. (Η μελέτη της διαχρονικής εξέλιξης των φαρμοκοδυναμικών αποτελεσμάτων μπορεί να δώσει χρήσιμες συμπληρωματικές πληροφορίες).

Σε περίπτωση χρησιμοποίησης σημασμένων φαρμάκων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι η σύνθεση του δείκτη στα βιολογικά υγρά δυνατόν να μην αντιστοιχεί με τη στάθμη του αμετάβλητου φαρμάκου, αλλά ότι μπορεί να περιλαμβάνει και σημασμένους μεταβολίτες και παράγωγα σύζευξης. Δεν πρέπει να παραβλέπεται η δυνατότητα μιας ανταλλαγής ισοτόπων με τις ενδογενείς ενώσεις.

4. ΕΙΔΗ

Γενικά, τα ζωικά είδη που χρησιμοποιούνται για τις ανάγκες των μελετών αυτών είναι αυτά που χρησιμοποιούνται συνήθως στο εργαστήριο για φαρμακολογικές και τοξικολογικές μελέτες. Αν επιλεγούν άλλα είδη, πρέπει να αιτιολογηθεί ο λόγος της επιλογής αυτής.

Μια προκαταρκτική μελέτη της κινητικής και του μεταβολισμού του φαρμάκου σε έναν περιωρισμένο αριθμό ατόμων μπορεί να δώσει χρήσιμες πληροφορίες για την επιλογή του ζωικού είδους που πρέπει να χρησιμοποιηθεί για τις μελέτες τοξικότητας με επανειλημμένη χορήγηση.

5. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Στο μέτρο του δυνατού, για τις δόσεις και τις οδούς χορήγησης πρέπει να ληφθεί υπόψη η κλινική χρησιμοποίηση που προβλέπεται για το φάρμακο. Μια από τις επιλεγόμενες οδούς χορήγησης πρέπει να εγγυάται την απορρόφηση του φαρμάκου, αν αυτό αντιστοιχεί στη χρησιμοποίηση που προτείνεται να γίνει στον άνθρωπο.

6. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Πρέπει να παρασχεθούν πληροφορίες για τα ακόλουθα σημεία:

i) απορρόφηση (κλάσμα απορρόφησης και ταχύτητα)·

ιι) κατανομή στα κυριότερα όργανα και ιστούς, και εξέλιξη συναρτήσει του χρόνου στα βιολογικά υγρά·

ιιι) ημιζωή στο αίμα, το πλάσμα, ή τον ορό·

iv) σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος·

v) χαρακτηρισμός του «προφίλ» του μεταβολισμού στα εκκρίματα και, εάν αυτό είναι πραγματοποιήσιμο, αναγνώριση των κύριων προϊόντων του μεταβολισμού·

vi) οδός και πορεία συναρτήσει του χρόνου της απομάκρυνσης του φαρμάκου και των προϊόντων μεταβολισμού του·

vii) εάν η έκκριση δια της χολής είναι κύρια οδός αποβολής, πρέπει να αναζητηθεί η δυνατότητα εντεροηπατικού κύκλου·

viii) να γίνει προσπάθεια να δοθεί ποιοτικός απολογισμός της χορηγουμένης δόσης·

ιχ) πρέπει να αναζητηθεί η δυνατότητα πρόκλησης ενζυμικής επαγωγής. Αν διαπιστωθούν τέτοιες αντιδράσεις, να εξεταστεί η σημασία τους σε συνάρτηση με την προτεινόμενη χρησιμοποίηση του φαρμάκου.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τις δοκιμές αυτές πρέπει να συναχθούν τα κατάλληλα συμπεράσματα, λαμβανομένων υπόψη και των αντικειμενικών σκοπών που αναγράφονται στην παράγραφο 1.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VI

ΣΤΑΘΕΡΟΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ

Επεξηγηματική σημείωση για την εφαρμογή του παραρτήματος της οδηγίας 75/318/ΕΟΚ, κεφάλαιο II, μέρος 3, παράγραφος Γ, σημείο 2, προχειμένου να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας νέου φαρμάκου.

1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ

Οι αιτούντες έχουν υποχρέωση να αιτιολογούν το συγκεκριμένο συνδυασμό δραστικών ουσιών που προτείνουν. Οι σταθεροί φαρμακευτικοί συνδυασμοί θεωρούνται αποδεκτοί μόνον εφόσον βασίζονται σε ισχύουσες θεραπευτικές αρχές.

Πρέπει να εκτιμώνται τα ενδεχόμενα πλεονεκτήματα κάθε σταθερού συνδυασμού σε σύγκριση με τα κλινικά του μειονεκτήματα, για να καθορίζεται κατά πόσο συμφωνεί με τις επιταγές των προδιαγραφών και πρωτοκόλλων όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Τα ενδεχόμενα πλεονεκτήματα των σταθερών φαρμακευτικών συνδυασμών περιλαμβάνουν:

1. τη βελτίωση της σχέσης θεραπευτικών/τοξικών ενεργειών, σε περίπτωση π.χ. ενίσχυσης του θεραπευτικού αποτελέσματος·

2. την απλούστευση της θεραπευτικής αγωγής, η οποία μπορεί έτσι να γίνει καλύτερα εφαρμόσιμη από τον άρρωστο.

Τα μειονεκτήματα των σταθερών φαρμακευτικών συνδυασμών περιλαμβάνουν:

1. το γεγονός ότι ακόμη και αν ο συνδυασμός ανταποκρίνεται στις ανάγκες του μέσου αρρώστου, σπάνια έχει εκείνην ακριβώς τη σύσταση που αντιστοιχεί καλύτερα στις ανάγκες του συγκεκριμένου ατόμου·

2. την άθροιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι συνδυασμοί μπορούν κατ' αρχήν, να μη θεωρούνται λογικοί αν η βιολογική ημιζωή ή/και η διάρκεια της δράσης των συστατικών τους διαφέρουν σημαντικά, δεν απορρίπτονται όμως αναγκαστικά αν μπορεί να αποδειχθεί ότι ο συνδυασμός είναι κλινικά αποδεκτός παρά τις διαφορές αυτές, αν π.χ. το ένα συστατικό λειτουργεί αυξάνοντας την απορρόφηση του άλλου, ή αν τα συστατικά ασκούν την επίδρασή τους διαδοχικά.

Μπορεί να θεωρείται δικαιολογημένη η προσθήκη μιας ουσίας που εμποδίζει την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενός άλλου συστατικού, υπό τον όρο ότι οι αναπιθύμητες αυτές ενέργειες παρατηρούνται συχνά.

Δεν είναι επιθυμητή η προσθήκη συστατικού με δυσάρεστες παρενέργειες ως μέσου αποτροπής της κατάχρησης.

Οι ουσίες που έχουν στενο εύρος δοσολογίας ή χαμηλό θεραπευτικό δείκτη δεν προσφέρονται κατά κανόνα ως συστατικά σταθερών φαρμακευτικών συνδυασμών.

2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Οι ενδείξεις που προτείνονται για τη χρήση ενός σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού πρέπει να είναι τέτοιες ώστε αν δικαιολογείται η παρουσία όλων των συστατικών για κάθε ένδειξη. Η σύσταση του παρασκευάσματος πρέπει να είναι τέτοια ώστε η ποσότητα και ηαναλογία του κάθε συστατικού να προσφέρεται για όλες τις συνιστώμενες χρήσεις.

Είναι προφανές ότι οι «ενδείξεις» πρέπει να αντιστοιχούν σε μια σαφή παθολογική κατάσταση, λειτουργική διαταραχή, σύνδρομο ή παθολογική οντότητα. Τα διάφορα συστατικά του συνδυασμού μπορεί να έχουν ως σκοπό την ταυτόχρονη αναχούφιση από τα διάφορα συμπτώματα της ενλόγω κατάστασης, δεν πρέπει όμως το κάθε ξεχωριστό σύμπτωμα να θεωρείται ένδειξη για τη χρήση του σταθερού φαρμακευτικού συνδυασμού, αφού το ίδιο σύμπτωμα μπορεί να παρουσιάζεται και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, ενώ για τη θεραπεία του συγκεκριμένου αυτού συμπτώματος τα άλλα συστατικά μπορεί να είναι τελείως άχρηστα.

3. ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Μπορεί να γίνει κάποια διάκριση ανάμεσα στην έκταση των μελετών που απαιτούνται για τους σταθερούς συνδυασμούς που είναι πολύ παρόμοιοι με ήδη χρησιμοποιούμενους, υπό τον όρο ότι η χρήση των τελευταίων βασίζεται σε πλήρη και αξιόπιστη τεκμηρίωση, και εκείνων που απαιτούνται για συνδυασμούς που είναι κατ' ουσίαν καινούργιοι (είτε γιατί τα συστατικά τους δενσυνδυάζονται συνήθως είτε γιατί η ποσοτική σύσταση είναι ασυνήθιστη, είτε γιατί το ένα από τα συστατικά είναι τελείως καινούργιο).

Κατά γενικό κανόνα, οι μελέτες ασφάλειας των φαρμακευτικών συνδυασμών πρέπει να γίνονται σε ζώα με τις ίδιες αναλογίες δραστικών ουσιών όπως και στους προτεινόμενους συνδυασμούς. Δεναπαιτείται η διενέργεια τέτοιων μελετών όταν όλα τα συστατικά έχου χρησιμοποιηθεί συχνά και με ασφάλεια σε ανθρώπους για παρατεταμένη χρονική περίοδο, σε συνδυασμούς ίδιους ή πολύ παρόμοιους, και υπάρχει σχετικά μ' αυτούς αξιόπιστη τεκμηρίωση.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των σταθερών φαρμακευτικών συνδυασμών πρέπει να έχουν μελετηθεί σε ανθρώπους. Προκειμένου για γνωστούς συνδυασμούς, μπορούν να γίνονται αποδεκτά τεκμηριωμένα στοιχεία της βιβλιογραφίας.

Για νέους συνδυασμούς πρέπει να γίνονται κλινικές δοκιμές σε σύγκριση με ένα ή περισσότερα συστατικά, ώστε να προσδιορίζεται ο ρόλος του καθενός συστατικού μέσα στο σύνολο.

4. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Πρέπει πάντοτε να αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων μεταξύ των συστατικών. Όταν υπάρχει περίπτωση φαρμακευτικών, φαρμακοκινητικών ή φαρμακοδυναμικών αλληλεπιδράσεων, ο αιτών πρέπει να παρέχει στοιχεία που να αποδεικνύουν είτε ότι δεν λαβαίνουν χώρα τέτοιες αλληλεπιδράσεις είτε ότι είναι γνωστές και καθορισμένες.

5. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Αν υπάρχει εύλογη υπόνοια ότι κάποιος σταθερός φαρμακευτικός συνδυασμός είναι επιβλαβέστερος η προξενεί παρενέργειες συχνότερες από ότι τα συστατικά του χορηγούμενα χωριστά, ο αιτών πρέπει να παρέχει αποδείξεις ότι αυτό δεν συμβαίνει στα πλαίσια της θεραπευτικής χρήσης, ή ότι τα πλεονεκτήματα του συνδυασμού, π.χ. η αυξημένη του αποτελεσματικότητα, αντισταθμίζουν τα προαναφερόμενα μειονεκτήματα.

6. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Ο φαρμακευτικός συνδυασμός πρέπει να είναι ασφαλής και αποτελεσματικός σε όλο το φάσμα των συνιστώμενων δόσεων.

7. ΣΥΝΘΕΤΕΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Οι αρχές που διέπουν στους σταθερούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς εφαρμόζονται και κατά την εξέταση των παρασκευασμάτων που περιέχουν διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα μέσα στην ίδια συσκευασία, προοριζόμενα για ταυτόχρονη ή διαδοχική χορήγηση.

8. ΧΗΜΙΚΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΟΚΑ

Οι ουσίες αυτού του τύπου, οι οποίες διασπώνται σε δύο ή περισσότερα δραστικά συστατικά πριν απορροφηθούν, μπορούν, για την εφαρμογή των προηγούμενων διατάξεων, να θεωρούνται ως σταθεροί συνδυασμοί αυτών των ουσιών και όχι ως ιδιαίτερες χημικές ουσίες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VII

ΜΕΡΟΣ 1

Η αναγραφόμενη χημική ονομασία είναι γενικώς εκείνη της ενώσεως μενάτριο. Εκτός από την εξαίρεση που προβλέπεται για τον αριθμό Ε 180, τη λιθορουμπίνη, επιτρέπεται η χρησιμοποίηση του ιδίου του οξέος, των ενώσεων με νάτριο, ασβέστιο, κάλιο και αργίλιο, ακόμα και αν αυτές δεν αναφέρονται, και η χρησιμοποίηση άλλων παραγωγών στην περίπτωση που αυτές αναφέρονται.

Επιτρέπονται επίσης τα συνθετικά χημικά προϊόντα που είναι ταυτόσημα με τις χρωστικές ύλες φυσικής προελεύσεως που απαριθμούνται κατωτέρω.

Χρώμα	Αρίθμηση ΕΟΚ	Κοινή ονομασία[1]	Schults	C.I.	D.F.G.[2]	Χημική ονομασία ή περιγραφή
Κίτρινο	Ε 100	Κουρκουμός	1 374	(1 238) 75 300	139	1,7-δις- (4-υδροξυ -3- μεθοξυφαινυλο)1, 6-επτοδιένο-3, 5-διόνη
	Ε 101	Λακτοφλοβίνη (Ριβοφλοβίνη)	–	–	111	Διμεθυλο-6,7 (D-1- ριβυτηλο) - 9ισοαλλοξα ζίνη Διμεθυλο-7, 8 (2,3,4,5,- τετραϋδροξυπεντυλο) - 10-ισοαλλοξαζίνη
	Ε 102	Ταστραζίνη	737	(640) 19 140	64	Τρινάτριον άλας του 4-(4' σουλφο 1'-φαινυλαζο) -1- (4'-σουλφοφαινυλο) -5-υδροξυπυραζολο -3- ανθρακικού οξέος
	Ε 104	Κίτρινο κινολίνης	918	(801)(3) 47 005(3)	97	Δινατριον άλας του 2- (κινολινο-2) ιγδονδιονοδισουλφονικού οξέος (μετά νατρίου ένωσις) περιέχουσα ορισμένον ποσοστόν μονοσουλφονικού παραγώγου
Πορτοκαλί	Ε 110	Κιτρινοπορτοκαλί 5	–	15 985	29	Δινάτριο άλας του 1'- (4'-σουλφο -1- φανυλοζο)2-ναφθολο -6- σουλφονικού οξέος
Ερυθρό	Ε 120	Κοχενίλλη, κορμινικό οξύ	1 381	(1 239)	107	Εκχύλισμα της COCCUS CACTI με μορφή αμωνιακών αλάτων
	Ε 122	Αζορουμπίνη	208	(179) 14 720	38	Δινάτριο άλας του 2 -(4' -σουλφο -1'- ναφθυλοζο) -2- ναφθολο -3, 6- δισουλφονικού οξέος
	Ε 123	Αμοράνθη	212	(184) 16 185	40	Τρινάτριο άλας του 1-(4' -σουλφο -1'- ναφθυλοζο) -2- ναφθολο -3,6- δισουλοφνικου οξέος
	Ε 124	Ερυθρό κοχενίλλης Α	213	(185) 16 255	41	Τρινάτριο άλας του 1- (4'-σουλφο -1'- ναφθυλοζο) -2- ναφθυλο -6,8- δισουλφονικού οξέος

	E 127	Ερυθροζίνη	887	(773) (45 430	93	Δινάτριο ή δικάλιο άλας τη τετραΐωδο - φλουρεσκεΐνης ή υδροξυτετραΐωδο - δικαρβοξυφαίνυλο - φλουορόνης
Κυανούν	E 131	Μπλέ πατεντέ V	826	(712) 42 051	85	Μετ' ασβεστίου άλας της 2,4 - δισουλφο -5- υδροξυ -4', 4' -δις (διαιθυλομινο) - τριφαινυλοχαρβινόλης
	E 132	Ινδικοτίνη	1 309	(1 180) 73 015	105	Δινάτριο άλας του ινδικοτινοδισουλφονικού οξέος
Πράσινο	E 140	Χλωροφύλλες	1 403	(1 249 α) 75 810	110	Χλωροφύλλη α: Σύμπλοκο μετά μαγνησίου του 1,3,5,8 τετραμεθυλο -4- αιθυλο -2- βινυλο -9- κετο -10-καρβομεθο - ξυφορβινο -7- φυτυλο - προπιονικού αστέρος Χωροφύλλη β: Σύμπλοκο μετά μαγνησίου του 1,5,8 -τριμεθυλο -3- φορμυλο -4- αιθυλο -2- βινυλο -9- κετο -10-καρβομεθοξυφορβινο -7- φυτοπροπιονικού εστέρος
	E 141	Σύμπλοκα χαλκού των χλωροφυλλών και χλωροφυλλινών	–	–	110	Σύμπλοκα χαλκού της χλωροφύλλης και χλωροφυλλίνης
	E 142	Πράσινο όξινο λαμπρό BS (πράσινο λισσαμίνης)	836	(737) 44 098	86	Άλας νατρίου του δι (ο-διμεθυλαμινολο) -2- υδροξυ-3, 6-δισουλφοναφθεφουξονιμωνίου
Καστανό	E 150	Καρομελλόχρωμα[4]	–	–	–	Προϊόν που λαμβάνεται αποκλειστικά μεθέρμανση της σακχαρόζης ή άλλων βρωσίμων σακχάρων
Μαύρο	E 151	Μαύρο λαμπρό BN	–	28 440	58	Τετρανάτριο άλας του (4' -4'- σουλφο -1'- φαινυλο -7'- σουφλο -1' ναφθολυξο) -1- υδροξυ -3- ακετυλο - αμινο - ναφθαλίνο-3, δισουλφονικού οξέος
	E 153	Φυτικός ιατρικός άνθρακας	–	–	–	φυτικός άνθραξ με ιδιότητες ιατρικού άνθρακος
Διάφορες αποχρώσεις	E 160	Καροτινοειδή: α) άλφα, βήτα, γάμμα καροτένιο	–	–	–	Όλες οι μορφές trans
		β) μπιξίνη Νορμπιξίνη (Rocou Annatto)	–	–	–	Η κυρία χρωστική των εχχυλισμάτων Rocous το έλαιον είναι η Bikin, χρωστική της ομάδος των χαροτινοειδών. Η Bikin είναι ο μονομεθυλεστήρ της Norbikin Η Norbikin είναι συμμετρικόν δικαρβονικόν οξύ. Η κυρία χρωστική των υδατικών εκχυλισμάτων του Roccu είναι το αλκαλικόν άλας της Norbikin
		γ) Κοφανθίνη Καφορουμπίνη	–	–	–	Εχχύλισμα της πάπριχος (ερυθρού πεπέρεως)+
		δ) Λυκοπένιο	–	75 125	–	Όλες οι μορφές trans
		ε) 8'-βήτα - αποκαροτενόλη (C30)	–	–	–	Προϊόντα μεεπικράτηση των μορφών trans
		στ) Αιθυλεστέρας του 8' - βήτα - απο - καροτινικού οξέος (C30)	Προϊόντα με επικράτηση των μορφών trans			
	E 161	Ξανθοφύλλες: α) Φλαβόξανθίνη β) Λουτεΐνη γ) Κρυπτοξανθίνη δ) Ρουμπιξανθίνη ε) Βιολοξανθίνη στ) Κανταξανθίνη ζ) Ροδοξανθίνη	1 403	(1 249 α) 75 135	144	Οι ξανθοφύλλες είναι παράγωγα κετονικά και/ή υδροξυλικά του καροτενίου
	E 162	Ερυθρά χρωστική τεύτλων (Μετανίνη)	–	–	–	Υδατικό εκχύλισμα από τη ρίζα των ερυθρών τεύτλων
	E 163	Ανθοχύανες	1 394	–	112	Οι ανθοχύανες είναι γλυκοζίτες των αλάτων του 2-φαινυλο-βενζοπυρολίου, το πλείστον υδροξυπαράγωγα περιέχοντα εις το άγλυκον τας ακολούθους ανθοχυανιδίνας: πελαργονιδίνη, χυανιδίνη, πεονιδίνη, δελφινιδίνη, πετουνιδίνη, μαλβιδίνη. Οι ανθοχύανες λαμβάνονται συνήθως από φράουλες, σμέουρα, κεράσια, βατόμουρα, φραγκοστάφυλα, ερυθροκάμβη, ερυθρά χρόμμυα, σμέουρα, άγρια μούρα, μυρτίλλον, μελιτζάνες, σταφυλάς και σαμπούκον.

Ε 170	Ανθρακικό ασβέστιο	1 405	(1 261) 77 220	–
Ε 171	Διοξείδιο του τιτανίου	1418	(1 264) 77 891	–
Ε 172	Οξείδια και	1276	77 489	–
	υδροξείδια	1 311	77 491	–
	του σιδήρου	1 428	77 492	–
		1 429		
		1 470	77 499	–
Ε 173	Αργίλιο	–	77 000	–
Ε 174	Άργυρος	–	–	–
Ε 175	Χρυσός	–	–	–

(1) Οι ονομασίες αυτές δίδονται ενδεικτικά.
(2) Οι συντμήσεις σημαίνουν:
Schultz = G. Schultz, Fardstofftabellen, 7 Auflage, Leipzig 1931.
C.I. = Αριθμός μέσα σε παρένθεση: Rowe Colour Index 1924, άλλος αριθμός: Rowe Colour Index, Second Edition, Brandford, England 1956.
D.F.G. = Toxikolo... Daten von Farbstoffen und ihre Zulassung fur Lebensmittel in verschiedenen Landern, Zusa... im Auftrag der Kommission von Prof. Dr. Hecht.
Wuppertal - Eiberfeld, Mitteilung 6 der Fardstoff - Kommission der Deutschen Forssehungsgeminschaft, 2, Amflage, Wiesbaden 1957.
(3) Προβλέπεται μόνον η χρωστική ύλη «early dye» ομοιότυπη με την ύλη υπό τους αριθμούς 918 Schultz και 97 D.F.G.
(4) Με την ονομασία «καραμελόχρωμα» φέρονται προϊόντα καστανής αποχρώσεως, εντόνου κατά το μάλλον ή ήττον, που προορίζονται για χρώση. Η ονομασία αυτή δεν αντιστοιχεί στην έκφραση της γερμανικής γλώσσας «Karamell», με την οποία νοείται το σακχαρώδες και αρωματικό προϊόν που προέρχεται από θέρμανση της ζάχαρης και χρησιμοποιείται στην καραμελοποιία και τη ζαχαροπλαστική.

ΜΕΡΟΣ 2
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΟΣ

Α. ΓΕΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΟΣ:

Οι χρωστικές ύλες που περιλαμβάνονται στο Παράρτημα VII, εκτός αν προβλέπεται διαφορετικά από τα ειδικά κριτήρια καθαρότητας, πρέπει να πληρούν τα παρακάτω γενικά κριτήρια καθαρότητας:

1. Ανόργανες προσμίξεις

α) Να μην περιέχουν αρσενικό περισσότερο από 5 MG/KG και μόλυβδο περισσότερο από 20 MG/KG.

β) Να μην περιέχουν αντιμόνιο, χαλκό, χρώμιο, ψευδάργυρο και θειικό βάριο περισσότερο από 100 MG/KG το καθένα χωριστά και το σύνολό τους να μην είναι μεγαλύτερο από 200 MG/KG.

γ) Να μην περιέχουν ανιχνεύσιμες ποσότητες καδμίου, υδραργύρου, σεληνίου, τελουρίου, θαλίου, ουρανίου, χρωμικών και διαλυτών ενώσεων βαρίου.

2. Οργανικές προσμίξεις

α) Να μην περιέχουν 2 - ναφθυλαμίνη, βενζιδίνη, αμινο -4- διφαινύλιο (ξενυλαμίνη) και παράγωγά τους.

β) Να μην περιέχουν πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες.

γ) Οι συνθετικές οργανικές χωστικές ύλες να μην περιέχουν ελεύθερες αρωματικές αμίνες περισσότερο από 0,01%.

δ) Οι συνθετικές οργανικές χρωστικές ύλες να μην περιέχουν ενδιάμεσα προϊόντα σύνθεσης εκτός από ελεύθερες αρωματικές αμίνες, περισσότερο από 0,5%.

3) Οι συνθετικές οργανικές χωστικές ύλες να μην περιέχουν συνοδευτικές χωστικές ύλες (ισομερή, ομόλογα κ.λπ.) περισσότερο από 4%.

στ) Οι σουλφονικές οργανικές χρωστικές ύλες να μην περιέχουν εκχυλίσιμες με αιθέρα ουσίες, περισσότερο από 0,2%.

Β. ΕΙΔΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΑΘΑΡΟΤΗΤΟΣ

Ε 101 – Λακτοφλαβίνη (Ριβοφλαβίνη)

Λουμιφλαβίνη: Παρασκευή χλωροφορμίου απηλλαγμένου αιθανόλης: 20 ml χλωροφόρμιο ανακινούνται σιγά αλλά προσεκτικά για 3 λεπτά με 20 ml νερό και αφήνονται να ηρεμήσουν. Παραλαμβάνεται η χλωροφορμική στοιβάδα και επαναλαμβάνεται η διαδικασία άλλες δύο φορές με 20 ml κάθε φορά. Τέλος το χλωροφόρμιο διηθείται από στεγνό διηθητικό χαρτί, το διήθημα ανακινείται καλά για 5 λεπτά με 5 g άνυδρο θειικό νάτριο σε σκόνη, το μίγμα αφήνεται να ηρεμήσει για δύο ώρες, έπειτα το διαυγές χλωροφόρμιο διηθείται ή παραλαμβάνεται δια αποσύσεως. 25 mg ριβοφλαβίνης ανακινούνται για 5 λεπτά με 10 ml χλωροφόρμιο απηλλαγμένο αλκοόλης, έπειτα διηθούνται: ο χρωματισμός του διηθήματος δεν πρέπει να είναι εντονότερο από αυτόν του υδατικού διαλύματος που λαμβάνεται με αραίωση στα 1.000 ml, 3 ml διχρωμικού καλίου 0,1 Ν.

Ε 102 – Ταρτραζίνη

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%.
Συνοδευτικές χρωστικές: όχι περισσότερο από 1%.

Ε 104 – Κίτρινο κινολίνης

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%.

Ε 110 – Κιτρινοπορτοκαλί S

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%.

Ε 120 – Κοχενίλλη και χαρμινικό οξύ

Χρματογραφία σε χαρτί: με διάλυμα από 2 g κιτρικό τριναtρίου σε 100 ml υδροξειδίου του αμμωνίου 5% η χοχενίλλη δεν δίνει παρά μιά μόνο κηλίδα μέσα στην αλκαλική ζώνη.

Ε 122 – Αζορουμπίνη

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%
Συνοδευτικές χρωστικές: όχι περισσότερο από 1%

Ε 123 – Αμαράνθη

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%

Ε 124 – Ερυθρό χοχενίλλης Α

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%

Ε 127 – Ερυθροζίνη

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%
Ανόργανα ιωδιούχα: όχι περισσότερο από 1.000 mg/Kg (υπολογισμένα σε ιωδιούχο νάτριο)
Συμπαραμαρτούσες χρωστικές: όχι περισσότερο από 3%
Φλουορεσχεΐνη: κανένα προσδιορίσιμο ίχνος.

Ε 131 – Μπλέ πατεντέ V

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,5%
Χρώμιο (υπολογισμένο σε Cr): όχι περισσότερο από 20 mg/Kg
Συνοδευτικές χρωστικές: όχι περισσότερο από 1%

Ε 132 – Ινδικοτίνη

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%
Συνοδευτικές χρωστικές: όχι περισσότερο από 1%
Ισατινο - σουλφονικό οξύ: όχι περισσότερο από 1%.

Ε 141 – Σύμπλοκα χαλκού των χλωροφυλλών και χλωροφυλλινών

Διάλυμα 1% συμπλόκου χαλκού - χλωροφύλλης σε τερεβινθίνη δεν πρέπει να είναι θολό και δεν πρέπει να αφήνει ίζημα (κατακάθι).
Χαλκός (Cu ελεύθερος ιονιζόμενος): όχι περισσότερο από 200 mg/kg)

Ε 142 – Πράσινο όξινο λαμπρό BS

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%
Συνοδευτικές χρωστικές: όχι περισσότερο από 1%

Ε 150 – Καραμελόχρωμα

Αμμωνιακό άζωτο: όχι περισσότερο από 0,5 προδιορισμένο με τη μέθοδο Tillmans - mildner(1)

Διοξείδιο του θείου: όχι περισσότερο από 0,1% προσδιορισμένο με τη μέθοδο Monier - Williams E.W.(2)

pH: ίσο με ή μεγαλύτερο από 1,8

Φωσφορικά: όχι περισσότερο από 0,5% εκφρασμένα σε P_2O_5

Ε 151 – Μαύρο λαμπρό ΒΝ

Προϊόντα αδιάλυτα στο νερό: όχι περισσότερο από 0,2%

Συνοδευτικές χρωστικές: όχι περισσότερο από 15%. (Η παρουσία συνοδευτικών χρωστικών μεταξύ των οποίων έχει πιστοποιηθεί το διακετυλιωμένο παράγωγο είναι απαραίτητη για να ληφθεί η ακριβής απόχρωση).

Ενδιάμεσα προϊόντα: όχι περισσότερο από 1%.

Ε 153 – Φυτικός ιατρικός άνθρακας

Ανώτεροι αρωματικοί υδρογονάνθρακες: 1 g μαύρου του άνθρακα εκχυλίζεται με 10 g καθαρό κυκλοεξάνιο για 2 ώρες. Το εκχύλισμα πρέπει να είναι τελείως άχρωμο σε υπεριώδες φως δεν πρέπει να παρουσιάζει πρακτικά καθόλου φθορισμό όταν εξατμισθεί δεν πρέπει να αφήνει υπόλειμμα.

Προϊόντα πισσώδη: 2 g μαύρου του άνθρακα ζέονται με 20 ml υδροξειδίου του νατρίου Ν, έπειτα διηθούνται. Το διήθημα πρέπει να είναι άχρωμο.

Ε 160 – α) – Άλφα, βήτα, γάμμα καροτένιο

Χρωματογραφία: με απορρόφηση σε αλουμίνα ή κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, το καθαρό βήτα - καροτένιο δεν δίνει παρά μιά μόνο ζώνη.

Ε 160 – β) – Μπιξίνη και Νορμπιξίνη (Rocou, Annatto)

Χρωματογραφία:

α) Annato: Αρκετή ποσότητα Annato διαλύεται σε βενζόλιο ή βενζολικό διάλυμα Annato αραιώνεται αρκετά, ώστε να ληφθεί διάλυμα του ίδιου χρώματος με εκείνο διαλύματος διχρωμικού καλίου 0,1%.3 ml του διαλύματος χύνονται στο πάνω μέρος στήλης αλουμίνας· η έκλουση γίνεται με αργό ρυθμό.

Η στήλη πλένεται τρεις φορές με βενζόλιο. Η μπιξίνη απορροφάται πολύ ισχυρά στην επιφάνεια της αλουμίνας και σχηματίζει ζώνη με λαμπρό κόκκινο προς το πορτοκαλί χρώμα (διαφορά από την χροκετίνη). Μιά πολύ ανοιχτή κίτρινη ζώνη περνάει γενικά πολύ γρήγορα από τη στήλη, ακόμη και με καθαρή κρυσταλλική μπιξίνη. Η μπιξίνη δεν εκλούεται με βενζόλιο, πετρελαϊκό αιθέρα, χλωροφόρμιο, ακετόνη, αιθανόλη ή μεθανόλη. Αλλά η αιθανόλη και η μεθανόλη αλλάζουν το χρώμα από πορτοκαλί σε κιτρινοπορτοκαλί.

Αντίδραση Carr - Price: Πλένεται τρεις φορές η στήλη με χλωροφόρμιο, αφυδατωμένο προηγουμένως με ανθρακικό κάλι, για να φύγει το βενζόλιο. Μετά την έκλουση του τελευταίου χλωροφορμικού εκπλύματος. 5ml αντιδραστηρίου Carr - Price προστίθενται στο πάνω μέρος της στήλης. Η ζώνη της μπιξίνης αλλάζει αμέσως σε μπλέ - πράσινο (διαφορά από την χροκετίνη).

β) Μπιξίνη: 1 έως 2 mg κρυσταλλικής μπιξίνης διαλύονται σε 20 ml χλωροφορμίου. 5 ml του διαλύματος αυτού προστίθενται στο πάνω μέρος της έτοιμης στήλης. Το διάλυμα εκπλένεται με χλωροφόρμιο αφυδατωμένο προηγουμένως με ανθρακικό νάτριο και η διαδικασία συνεχίζεται σύμφωνα με τις οδηγίες α) (Αντίδραση Carr-Price).

γ) Αλκαλικά διαλύματα νορμπιξίνης: 2 ml υδατικού διαλύματος Annato τοποθετούνται σε διαχωριστική χοάνη 50 ml. Προστίθεται ποσότητα θειικού οξέος 2 Ν αρκετή για να ληφθεί έντονη όξινη αντίδραση. Η νορμπιξίνη αποχωρίζεται με τη μορφή κόκκινου ιζήματος. Προστίθενται 50 ml βενζολίου και αναταράσσεται ισχυρά. Μετά το διαχωρισμό η υδατική στοιβάδα απορρίπτεται και το βενζολικό διάλυμα πλένεται με 100 ml νερό μέχρι να εξαφανισθεί η όξινη αντίδραση. Το διάλυμα (συνήθως γαλακτοποιημένο) της νορμπιξίνης στο βενζόλιο φυγοκεντρείται για 10 λεπτά στις 2.500 στροφές/min. Περαλαμβάνεται το διαυγές διάλυμα της νορμπιξίνης και αφυδατώνεται με άνυδρο θειικό νάτριο. 3 έως 5 ml του διαλύματος αυτού χύνονται στο πάνω μέρος της στήλης αλουμίνας. Η νορμπιξίνη, όπως η μπιξίνη, σχηματίζει μιά ζώνη κοκκινοπορτοκαλί στην επιφάνεια της αλουμίνας. Υποβαλλόμενη στη διαδικασία και τα αντιδραστήρια εκλούσεως που αναφέρονται στο α), συμπεριφέρεται όπως η μπιξίνη και δίνει επίσης την αντίδραση Carr - Price.

Ε 162 – Κόκκινη χρωστική τεύτλων, μπετανίνη

Χρωματογραφία σε χαρτί: με διαλύτη βουτανόλη κορεσμένη με υδροχλωρικό οξύ 2 Ν (ανοδική χρωματογραφία), η μπετανίνη δίνει μιά μοναδική κόκκινη κηλίδα με καστανωπή απόληξη και μικρή μετατόπιση.

Ε 171 – Διοξείδιο του τιτανίου

Ουσίες διαλυτές στο υδροχλωρικό οξύ: 5 g διοξειδίου του τιτανίου φέρονται εν αιωρήσει σε 100 ml υδροχλωρικού οξέος 0,5Ν και θερμαίνονται 30 λεπτά σε υδρόλουτρο, με κατά καιρούς ανακίνηση. Διηθούνται από χωνευτήριο Gooch, του οποίου ο πυθμένας φέρει τρεις στρώσεις, η πρώτη από χονδροειδή αμίαντο, η δεύτερη από πολτοποιημένο διηθητικό χαρτί, η τρίτη από λεπτό αμίαντο. Πλένεται με 3 διαδοχικές ποσότητες υδροχλωρικού οξέος 0,5Ν από 10 ml η κάθε μία.

Το διήθημα εξατμίζεται μέχρι ξηρού σε κάψα λευκοχρύσου, έπειτα ερυθροπυρώνεται μέχρι σταθερού βάρους.

Το βάρος του υπολείμματος δεν πρέπει να ξεπερνά τα 0,0175 g.

Αντιμόνιο: όχι περισσότερο από 100 mg/Kg

Ψευδάργυρος: όχι περισσότερο από 50 mg/Kg

Βάριο - διαλυτές ενώσεις: όχι περισσότερο από 5 mg/Kg

Ε 172 – Υδροξείδια και οξείδια του σιδήρου

Σελήνιο: όχι περισσότερο από 1 mg/Kg

Υδράργυρος: όχι περισσότερο από 1 mg/Kg

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ VIII

Οι όροι «εμβόλια, τοξίνες ή ορροί» που αναφέρονται στο άρθρο 34 περιλαμβάνουν ιδίως:

– του παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την πρόκληση ενεργητικής ανοσοποιήσεως (όπως το αντιχολερικό εμβόλιο, το BCG, το αντιπολιομυελιτικό εμβόλιο, το εμβόλιο της ευλογιάς).

– τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση του βαθμού ανοσοποιήσεως, συμπεριλαμβανομένων ιδίως της φυματίνης PPD, των τοξινών που χρησιμοποιούνται για τις δοκιμασίες του Schick και Dick και της βρουκιλλίνης,

– τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την πρόκληση παθητικής ανοσοποιήσεως (όπως η διφθεριτική αντοτοξίνη ή άνοσος δαμαλιτική σφαιρίνη ή αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη).

ΑΡΘΡΟ 19

1. Με την επιφύλαξη της διατάξεως του σημείου 3.3 του Παραρτήματος Ι της παρούσης, η ισχύς της παρούσης αρχίζει από την 1η Ιανουαρίου 1992.

2. Από την έναρξη ισχύος της παρούσης, οι αιτήσεις για χορήγηση αδείας κυκλοφορίας, πρέπει να υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις της.

3. Τα ήδη κυκλοφορούντα ανοσολογικά φαρμακευτικά προϊόντα εξακολουθούν να κυκλοφορούν σύμφωνα με τις διατάξεις της Υπουργικής Απόφασης Α6/10395/85 (ΦΕΚ 798 Β/31.12.85), μέχρι 31 Δεκεμβρίου 1992.

4. Από την έναρξη ισχύος της παρούσης, η Υπουργική Απόφαση υπ' αριθμ. Α6/10395/85, (ΦΕΚ 798 Β/31.12.85) καταργείται για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα πλην των διαλαμβανομένων στην παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου.

5. Το άρθρο 2 της Υπουργικής Απόφασης υπ' αριθμ. Α6/6304/87 (ΦΕΚ 351 Β/6.7.87) καταργείται.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 10 Μαρτίου 1992

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ

ΥΦΥΠΟΥΡΓΟΣ ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ	ΥΓΕΙΑΣ, ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΑΣΦΑΛΙΣΕΩΝ
ΚΩΝ/ΝΟΣ ΔΟΥΣΗΣ	**ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΟΥΡΛΑΣ**

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ